

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II – Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. B. Göke

**Einfluss von Telmisartan auf Parameter des
Glukose- und Lipidmetabolismus, sowie auf
Parameter der Inflammation bei hypertensiven
Patienten**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Patrizia Tretter
aus
Memmingen
2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus G. Parhofer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Helmut Schiff

Mitbetreuung durch den
Promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 06.02.2014

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung.....	8
1.1 Das metabolische Syndrom.....	8
1.1.1 Definition und Diagnostik des metabolischen Syndroms	8
1.1.2 Epidemiologie des metabolischen Syndroms	9
1.1.3 Pathogenese des metabolischen Syndroms.....	10
1.2 Arterielle Hypertonie im Rahmen des metabolischen Syndroms	11
1.3 Adipositas, Dyslipidämie und deren Auswirkungen auf das Inflamations- Geschehen	12
1.3.1 Definition und Klassifikation der Adipositas	12
1.3.2 Die Wirkung des viszeralen Fettgewebes auf Inflammation, Insulin- resistenz und Fettstoffwechsel	12
1.4 Der Lipidstoffwechsel – Screening, Diagnostik und Fettbelastungs- Profil	16
1.5 Der Diabetes mellitus Typ 2.....	16
1.5.1 Definition des Diabetes mellitus Typ 2.....	16
1.5.2 Epidemiologie des Diabetes mellitus	17
1.5.3 Diagnostik des Diabetes mellitus Typ 2.....	17
1.5.4 Aufgabe, Biosynthese, Sekretion und Wirkungsmechanismus von Insulin.....	18
1.5.5 Die Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2	19
1.6 Die Bedeutung der PPAR-γ.....	21
1.7 Kardiovaskuläre Erkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren	21
1.8 Der Wirkstoff Telmisartan	22
1.8.1 Allgemeines zu Telmisartan und dessen Wirkungsmechanismus	22
1.8.2 Bisherige Studienergebnisse zu Blutdrucksenkern.....	23

2.6 Die Monozytenisolation und Konservierung der RNA und der Proteine nach einem Protokoll des Centre for Cardiovascular Research der Charité in Berlin	34
2.6.1 Material zur Gewinnung der Monozyten	34
2.6.2 Verfahren der Monozytenisolation	35
2.7 Probenentnahme und -konservierung zur Bestimmung weiterer Inflamationsparameter	37
2.8 Berechnung sekundärer Parameter	38
2.8.1 Body-Mass-Index (BMI)	38
2.8.2 Taille-Hüft-Quotient.....	38
2.8.3 HOMA-Index, Insulinogenic-Index	39
2.8.4 Area-under-the-Curve (AUC)	39
2.9 Statistische Analyse.....	41
3. Ergebnisse.....	43
3.1 Baseline-Parameter zum Zeitpunkt der Screeninguntersuchungen vor Beginn der Therapie mit Telmisartan.....	43
3.2 Effekte der 14-wöchigen Intervention auf Metabolismus und Inflammation durch Placebo und Telmisartan (80mg/160mg)	45
3.2.1 Allgemeines zur Auswertung	45
3.2.2 Systolischer und diastolischer Blutdruck.....	45
3.2.3 Inflamationsparameter	48
3.2.4 Parameter des Glukosemetabolismus	50
3.2.5 Parameter des Lipidmetabolismus	56
4. Diskussion.....	65
4.1 Diskussion des Studientyps, des Studiendesigns, der Methodik und der Compliance	65
4.2 Überblick über bisherige Studien.....	66
4.3 Vergleich der Studien mit der Metatel-Studie	72
4.4 Die Wirkung von Telmisartan auf andere Parameter.....	73

5.	Zusammenfassung.....	75
6.	Literaturverzeichnis	78
7.	Abkürzungsverzeichnis	84
8.	Danksagung.....	86

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Das tödliche Quartett des metabolischen Syndroms.....	8
Abb. 2: Aspekte durch Vermehrung des viszeralen Fettgewebes	15
Abb. 3: Adipositas und ihre Begleiterscheinungen	15
Abb. 4: Glukosevermittelte Insulinsekretion.....	19
Abb. 5: Renin-Angiotensin-System.....	23
Abb. 6: Graphische Darstellung des Fettbelastungsprofils im Fettbelastungs- test mit AUC und iAUC	40
Abb. 7: Graphische Darstellung der Baseline-Parameter in den Therapiegruppen vor Beginn der Intervention.....	44
Abb. 8: Systolische und diastolische Blutdruckwerte vor und nach Intervention.....	47
Abb. 9: IL-6-Spiegel vor und nach Intervention.....	49
Abb. 10: Glukosespiegel während des oralen Glukosetoleranztests vor und nach Intervention	52
Abb. 11: Nüchtern-Insulinwerte und Insulinwerte 30 Minuten nach Glukosebelastung während des oralen Glukosetoleranztests vor und nach Intervention.....	53
Abb. 12: AUC und iAUC des Glukoseprofils während des oralen Glukosetoleranz- tests vor und nach Intervention in den drei verschiedenen Interventions- gruppen	55
Abb. 13: Lipidstatus vor und nach Intervention.....	59
Abb. 14: Triglyceridspiegel während der Fettbelastung vor und nach Intervention....	60
Abb. 15: VLDL-Triglyceridspiegel während der Fettbelastung vor und nach Intervention.....	61
Abb. 16: AUC und iAUC des Triglyceridprofils während der Fettbelastung vor und nach Intervention	63
Abb. 17: AUC und iAUC des VLDL-Triglyceridprofils während der Fettbelastung vor und nach Intervention	64

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Kriterien für die klinische Diagnose des metabolischen Syndroms	9
Tab. 2:	Werte zur Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 und andere Stadien der Hyperglykämie.....	18
Tab. 3:	Ein- und Ausschlusskriterien	25
Tab. 4:	Medikationsschema.....	26
Tab. 5:	Angaben zum Fettbelastungstest	30
Tab. 6:	Gewichtsklassifikation und Risiko für Begleiterkrankungen bei Erwachsenen anhand des BMI	38
Tab. 7:	Taillenumfang und Risiko für Adipositas-assoziierte metabolische Komplikationen	39
Tab. 8:	HOMA-Index.....	39
Tab. 9:	Mittelwerte der Baseline-Parameter der Studienteilnehmer in den randomisierten Gruppen vor Studienbeginn	43
Tab. 10:	Geschlechterverteilung in den einzelnen Gruppen.....	44
Tab. 11:	APO-E-Verteilung in den einzelnen Gruppen	44
Tab. 12:	Ergebnisse bezüglich der Veränderungen der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte aus dem Vergleich der Gruppen mittels GLM.....	46
Tab. 13:	Effekte auf systolische und diastolische Blutdruckwerte durch die Intervention – gegenseitiger Vergleich der Gruppen.....	46
Tab. 14:	Effekte auf systolische und diastolische Blutdruckwerte durch die Intervention innerhalb der einzelnen Gruppen.....	47
Tab. 15:	Ergebnisse bezüglich des Inflammationsparameters IL-6 aus dem Vergleich der Gruppen mittels GLM	48
Tab. 16:	Effekte auf die IL-6-Spiegel durch die Intervention – Vergleich innerhalb der einzelnen Gruppen	48
Tab. 17:	Parameter des Glukosestoffwechsels - Vergleich der verschiedenen Interventionsgruppen mittels GLM.....	50
Tab. 18:	Effekte auf den Glukosemetabolismus durch die Intervention – Vergleich innerhalb der einzelnen Gruppen	51
Tab. 19:	Ergebnisse des Lipidmetabolismus aus dem Vergleich der Gruppen mittels GLM.....	56

Tab. 20: Effekte auf den Lipidmetabolismus durch die Intervention – Vergleich innerhalb der einzelnen Gruppen	58
Tab. 21: Überblick über bisherige Studien.....	67

1. Einleitung

1.1 Das metabolische Syndrom

1.1.1 Definition und Diagnostik des metabolischen Syndroms

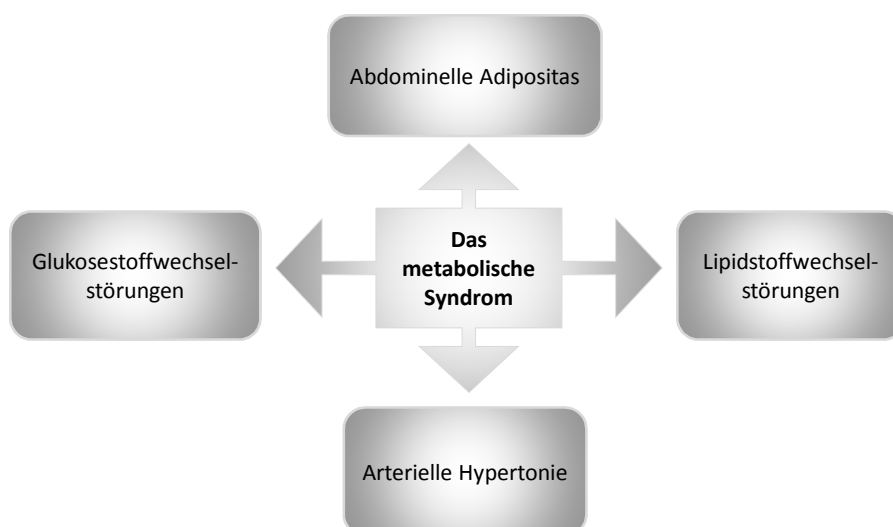
Das metabolische Syndrom wird in der Literatur sehr häufig auch als Syndrom X oder als Insulinresistenzsyndrom bezeichnet [29, 40, 53, 84].

Es stellt eine Kombination metabolischer Veränderungen dar, die in einem zwei- bis vierfach erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und deren Mortalität, sowie der fünf- bis neunfachen Risikoerhöhung für die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 resultieren [3, 4, 11, 21, 29, 40, 41, 71, 96].

Beim metabolischen Syndrom treten gehäuft eine abdominelle Adipositas, eine Glukosetoleranzstörung mit Hyperglykämie und fakultativ auftretender Insulinresistenz, eine Hypertriglyceridämie und eine arterielle Hypertonie parallel zu einander auf [11, 40, 41, 53, 70, 71, 96].

Man spricht in der Medizin bei diesem Symptomkomplex auch häufig vom sogenannten „Tödlichen Quartett“ (Abb. 1) [96].

Abb. 1: Das tödliche Quartett des metabolischen Syndroms [96]



V.a. eine bestehende Adipositas, das zunehmende Alter, die ethnische Herkunft und die positive Familienanamnese für einen Diabetes mellitus Typ 2 wurden als Risikofaktoren für die Entstehung eines metabolischen Syndroms identifiziert [1, 40, 41].

Von verschiedenen Organisationen wurden etliche Definitionen des metabolischen Syndroms erstellt. Zu den gängigsten Definitionen zählen die der „World Health Organisation“ (WHO), der „European Group for the study of Insulin Resistance“ (EGIR), der „National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III“ (NCEP ATP III), die des „National Heart Lung and Blood Institute“ (NHLBI) und die der „International Diabetes Federation“ (IDF) [3, 4, 11, 29, 41, 53, 68].

Von den Hauptorganisationen, der IDF und der American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Pressure Institute (AHA/NHLBI) wurden erstmals einheitliche Definitionskriterien für das metabolische Syndrom definiert. Neben den erhöhten Triglycerid-, Glukose- und Blutdruckwerten, sowie den erniedrigten high-density-lipoprotein-(HDL)-Serumwerten, zählt auch der Taillenumfang zu den neuen Definitionskriterien [3, 4]. Die Grenzwerte für den Taillenumfang sind je nach ethnischer Herkunft unterschiedlich festgelegt (Tab. 1).

Tab. 1: Kriterien für die klinische Diagnose des metabolischen Syndroms [3, 4]

Kriterium	Grenzwerte
Taillenumfang	populations- und länderspezifisch IDF: Männer ≥ 94 cm; Frauen ≥ 80 cm AHA/NHLBI: ≥ 102 cm; Frauen ≥ 88 cm
Triglyceride	≥ 150 mg/dl
HDL-Cholesterin	Männer < 40 mg/dl Frauen < 50 mg/dl
Blutdruck	systolisch ≥ 130 mmHg und/oder diastolisch ≥ 85 mmHg oder behandelter Hypertonus
Nüchtern-Glukose	≥ 100 mg/dl oder behandelte Hyperglykämie

1.1.2 Epidemiologie des metabolischen Syndroms

Das metabolische Syndrom stellt eines der Hauptgesundheitsprobleme in den USA und vielen anderen westlichen Industriestaaten dar. Die epidemiologischen Daten zum metabolischen Syndrom variieren weltweit [16, 41, 55]. Die Prävalenz des metabolischen Syndroms steigt mit zunehmendem Alter kontinuierlich an [1, 16, 46, 53, 55, 84] und hängt auch von der ethnischen Zugehörigkeit, sowie von den angewandten diagnostischen Kriterien ab [3, 4, 16, 53].

Zum einen ist die Industrialisierung, verbunden mit einer bewegungsarmen und kalorienreichen Lebensweise und zum anderen die Alterung der Bevölkerungspopulation dafür verantwortlich [16, 29, 41].

Zukünftig muss man mit einer dramatischen Zunahme des metabolischen Syndroms rechnen [11, 16]. Weltweit treten auch bereits im Kindesalter die Adipositas und das metabolische Syndrom immer häufiger auf [8, 16, 53, 105]. Laut Daten der „Third National Health and Nutrition Examination Survey“ (NHANES) beträgt die altersjustierte Prävalenz des metabolischen Syndroms nach ATP III Kriterien ca. 24% in den USA [55]. Je nach Definition bewegen sich die Prävalenzdaten um 30% [16]. Gupta et al berichten, dass ca. 27% der Bevölkerung in Europa und ca. 40% in den USA von einem metabolischen Syndrom betroffen sind [41].

1.1.3 Pathogenese des metabolischen Syndroms

Bei der Entstehung des metabolischen Syndroms nimmt v.a. das viszerale Fettgewebe eine wichtige Rolle ein. Beim viszeralen Fettgewebe handelt es sich um ein sehr stoffwechselaktives Gewebe [11, 16, 26, 27, 29, 40, 41, 70, 71, 84].

Es kommt zu einer vermehrten Freisetzung von freien Fettsäuren, welche in der Leber zu einer vermehrten Produktion von Glukose, Triglyceriden und very-low-density-Lipoproteinen (VLDL) führen [11, 16, 26, 27, 40, 41, 55, 60, 68, 96]. Ferner ist eine Abnahme des vasoprotektiven HDL-Cholesterins und eine Zunahme des atherogenen low-density-lipoprotein-(LDL)-Cholesterins zu erkennen. Somit kommt es zu einer Hyperglykämie und einer Dyslipidämie [11, 16, 29, 44, 55, 60, 96].

Dieser mit freien Fettsäuren übersättigte, präinflammatorische Zustand im Rahmen der viszeralen Adipositas ist einerseits Ausdruck der Insulinresistenz, unterhält sie andererseits auch. Neben einem erhöhten Spiegel an freien Fettsäuren sind auch vermehrt proinflammatorisch-wirksame Zytokine, wie Interleukin-6 (IL-6), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und CRP (C-reaktives-Protein), nachweisbar [7, 11, 16, 28, 40, 41, 55, 60, 68, 70, 84].

Diese Mediatoren werden von Adipozyten und von Monozyten abstammenden Makrophagen produziert. Zudem treiben diese Zytokine die Lipolyse der im Fettgewebe gespeicherten Triglyceride an und steigern erneut die Freisetzung der freien Fettsäuren. IL-6 bewirkt u.a. die Steigerung der Glukose-, CRP- und VLDL-Produktion in der Leber, sowie die Insulinresistenz im Muskel [11, 16, 40, 41, 55, 65, 70].

Im Gegensatz dazu wird die Bildung anti-inflammatorischer, insulinsensibilisierender Mediatoren, wie Adiponektin, gedrosselt [11, 16, 30, 41, 44, 60, 68, 84, 109, 110]. Dieses Adipokin wird ausschließlich in Adipozyten produziert. Es hemmt neben dem Entzündungsgeschehen die Glukoneogenese in der Leber. Ferner erhöht es die Insulinsensitivität, die Glukoseaufnahme in die Skelettmuskulatur und die Fettsäureoxidation. Es folgt eine Senkung der Plasmaspiegel von Glukose und freien Fettsäuren [7, 15, 30, 44, 60, 65, 77, 89, 109, 110].

Ein vermehrter Spiegel an freien Fettsäuren und ein Überwiegen von proinflammatorischen Mediatoren beeinträchtigen somit die Insulinsensitivität der Skelettmuskulatur, aber auch anderer Gewebe. In der Folge kommt es zu einer verminderten insulinabhängigen Aufnahme der Glukose in die Muskulatur und somit zu einer Hyperglykämie, wenn die Insulinsekretion nicht gesteigert wird [7, 16, 29, 41, 44, 55, 70, 83]. Die Insulinsekretion des Pankreas wird zwar zunächst insgesamt gesteigert, allerdings ist die Feinregulation der Insulinsekretion bereits früh gestört. Eine Hyperinsulinämie ist die Folge [16, 29, 41, 55, 79, 83, 96].

Die Komplexität der skizzierten Zusammenhänge macht deutlich, dass neben erworbenen Faktoren auch die genetische Veranlagung bei der Entstehung des metabolischen Syndroms, sowie der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 eine wichtige Rolle spielen [11, 16, 29, 40, 73, 84, 90, 92].

1.2 Arterielle Hypertonie im Rahmen des metabolischen Syndroms

Im Rahmen des metabolischen Syndroms kommt es häufig zu einer arteriellen Hypertonie. Es werden mehrere Mechanismen beschrieben, die damit verknüpft sind [23, 29, 31, 55, 64, 98, 99].

Eine Insulinresistenz und eine damit einhergehende Hyperinsulinämie führen über eine Aktivierung des autonomen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu einem Anstieg des arteriellen Blutdrucks [23, 29].

Zum anderen wird eine Überaktivität des Angiotensin-1-Rezeptors beschrieben. Daraus resultiert eine vermehrte Natrium- und Wasserrückresorption, eine Volumenüberladung, eine endotheliale, sowie eine renale Dysfunktion und eine Vasokonstriktion [23, 29].

Es kommt auch zu einem Abfall der NO-Produktion, was neben der vermehrten Angiotensin-2-Bildung ebenfalls zu einer Vasokonstriktion führt. Der Abfall des NO-

Spiegels bewirkt auch eine verminderte Glukoseaufnahme in die Skelettmuskulatur über GLUT-4 [29].

Insulin selbst besitzt ferner eine vasodilatierende Eigenschaft. Durch eine Insulinresistenz kann diese Eigenschaft jedoch beeinträchtigt werden und kann völlig verloren gehen [55, 98].

Auch freie Fettsäuren können eine Vasokonstriktion und somit eine Erhöhung des arteriellen Blutdrucks hervor rufen [55, 98, 99].

1.3 Adipositas, Dyslipidämie und deren Auswirkung auf das Inflammationsgeschehen

1.3.1 Definition und Klassifikation der Adipositas

Man spricht von Adipositas, wenn eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Fettgewebes vorliegt. Zur Bestimmung des Ausmaßes einer Adipositas wird der Body-Mass-Index (BMI) aus dem Quotienten von Körpergewicht und Körpergröße zum Quadrat berechnet ($\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht}[\text{kg}]}{\text{Körpergröße}[\text{m}]^2}$) und anhand diesem in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt [47, 48].

Es ist bekannt, dass bei der Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen neben dem Körpergewicht die Fettverteilung eine wesentliche Rolle spielt. Individuen mit einer erhöhten abdominalen Fettmasse zeigen ein erhöhtes Risiko für einen Diabetes mellitus Typ 2 und ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko im Gegensatz zu Individuen mit einer femoro-gynoiden Fettverteilung [26, 27, 47, 48, 54].

Um diese einschätzen zu können, verwendet man den Taillenumfang oder die Waist-to-hip-Ratio, den Quotient aus Taillen- und Hüftumfang, als relatives Maß für die viszerale Fettmenge [42, 43, 47, 48].

1.3.2 Die Wirkung des viszeralen Fettgewebes auf Inflammation, Insulinresistenz und Fettstoffwechsel

Dem viszeralen Fettgewebe werden Funktionen eines endokrin-metabolisch aktiven Organs zugeschrieben. Es ist an der Kontrolle des Plasmaspiegels der freien Fettsäuren und am Erhalt des systemischen metabolischen Gleichgewichts beteiligt [11, 16, 26, 27, 29, 40-43, 71, 78, 82, 84].

Es produziert eine Vielzahl an Hormonen und bioaktiven Stoffen, welche Adiponektine genannt werden. Hierzu gehören zum Beispiel Leptin, Adiponektin,

TNF- α (Tumornekrosefaktor- α), IL-6 (Interleukin-6), SAA (Serum-Amyloid-A) und PAI-1 (Plasminogen-Activator-Inhibitor-1) [11, 28, 41-44, 55, 60, 78].

Bei der Adipositas ist das Gleichgewicht zwischen diesen Mediatoren gestört. Es kommt zur Erhöhung von Entzündungsparametern, zur Entstehung bzw. zu einem Fortschreiten einer Insulinresistenz und zur Entwicklung einer Dyslipidämie [7, 11, 44, 60, 65, 78].

Der Körper wird durch die Veränderung des Gleichgewichts zwischen diesen Mediatoren in einen proinflammatorischen, prothrombotischen und hypertensiven Zustand versetzt [27, 44, 95].

Von Makrophagen abstammende, überexprimierte und proinflammatorische Zytokine, wie TNF- α , IL-6, MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1), Angiotensin und MIP-1 α (macrophage inflammatory protein α), sind u.a. mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und einer Insulinresistenz verknüpft [11, 41-44, 60, 77, 78, 88].

Makrophagen infiltrieren durch Expression von inflammatorischen Zytokinen oder durch Expression von Chemokinen vermehrt das Fettgewebe [60, 77, 78]. Erhöhte Leptinspiegel, wie sie sich bei Adipositas finden, sind ferner an einer vermehrten Zahl von Makrophagen im Fettgewebe beteiligt [44].

Es gibt zwei Typen von Makrophagen. Man muss zwischen dem M1-Typ mit proinflammatorischer Eigenschaft und den M2-Typ mit anti-inflammatorischen Verhalten unterscheiden. Erhöhte Fettmassen führen scheinbar zu einem vermehrten Switch, von M2-Typen zu IL-6- und TNF- α -produzierenden M1-Typen [44]. Dieser ist wegbereitend für die systemische Inflammation, für die Insulinresistenz und für die arteriosklerotischen Veränderungen [42-44, 77, 88, 95].

TNF- α fördert die Insulinresistenz über zwei Wege. Zum einen aktiviert TNF- α die Lipolyse, sodass es darauf zu einer Erhöhung der freien Fettsäuren kommt, welche sich dann in Leber, Muskel und Pankreas anreichern. Zum anderen stört TNF- α die hormonvermittelte Signaltransduktion am Insulinrezeptor zusammen mit freien Fettsäuren [27, 44, 95].

Neben der systemischen Inflammation und der systemischen Insulinresistenz tritt bei Adipositas auch häufig eine Dyslipidämie auf. Meist liegt eine Erhöhung der Triglyceride, eine Erhöhung des LDL- und eine Erniedrigung des HDL-Cholesterins vor [9, 37, 38, 44, 55, 60, 69]. Bei Fettleibigkeit zeigen sich vergrößerte Adipozyten, welche ab einem bestimmten Volumen keine freien Fettsäuren mehr aufnehmen

können, um sie als Fette zu speichern [44]. Vielmehr steigt bei diesen die unkontrollierte Lipolyseaktivität an und somit auch das Angebot an freien Fettsäuren [29, 41, 44, 55, 60, 69, 88]. Diese freien Fettsäuren bewirken einen Anstieg der VLDL-Synthese, sowie deren Plasmaspiegel und beeinflussen eine Insulinresistenz [29, 41, 44, 88]. Adiponektin hingegen, das ausschließlich von den Adipozyten produziert wird, wird mit einer Verbesserung des Lipidmetabolismus verknüpft. Es hat einen positiven Einfluss auf die Insulinsensitivität und den Lipidmetabolismus, weil es die Fettsäureoxidation erhöht. Daneben wird die Sekretion von in der Leber produzierten Triglyceriden und VLDL gesenkt und die Aktivität der Lipoproteinlipase erhöht. Somit werden die Plasmaspiegel an VLDL und Triglyceriden erniedrigt. Es stellt somit ein anti-inflammatorisches Adipokin und zugleich einen Marker der Insulinsensitivität dar [44, 69, 95].

Durch eine Adipositas wird der Plasmaspiegel des vom Fettgewebe gebildeten Adiponektins vermindert [11, 16, 41-44, 68, 84, 90-92, 95], was zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von großen, triglyceridreichen VLDL führt. Diese werden zu atherogenen LDL-Partikeln umgebaut und leichter von Arterienwänden aufgenommen. Dies begünstigt die Entstehung und das Fortschreiten kardiovaskulärer Erkrankungen und von Adipositas-assoziierten Stoffwechselstörungen [41-44, 95].

Abb. 2: Aspekte durch Vermehrung des viszeralen Fettgewebes

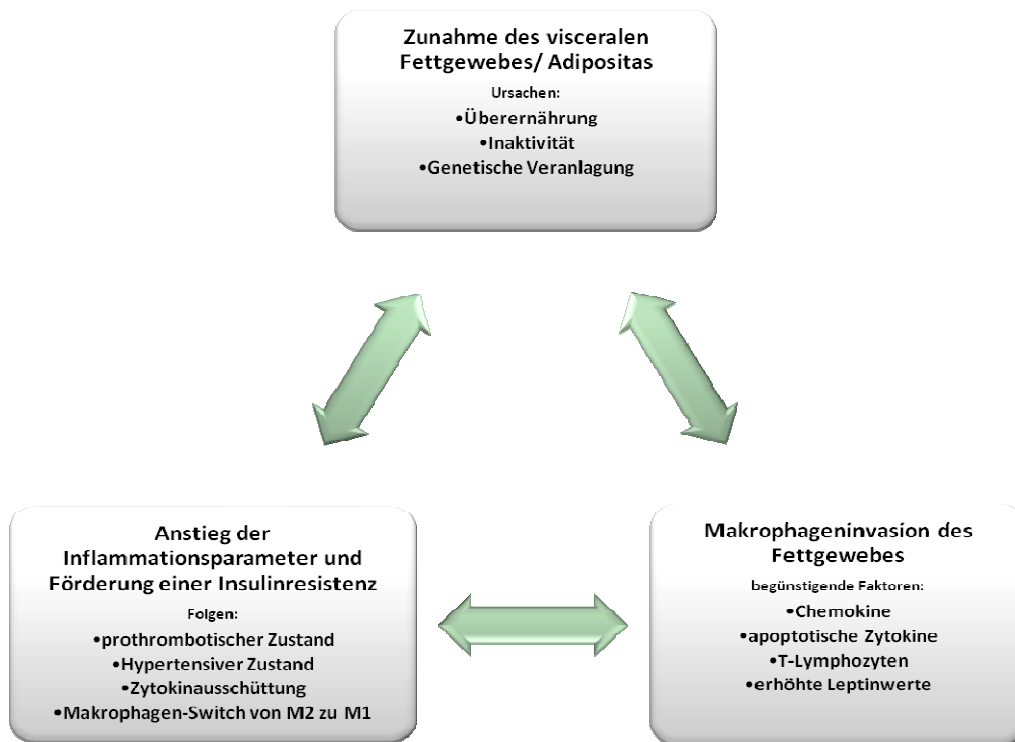
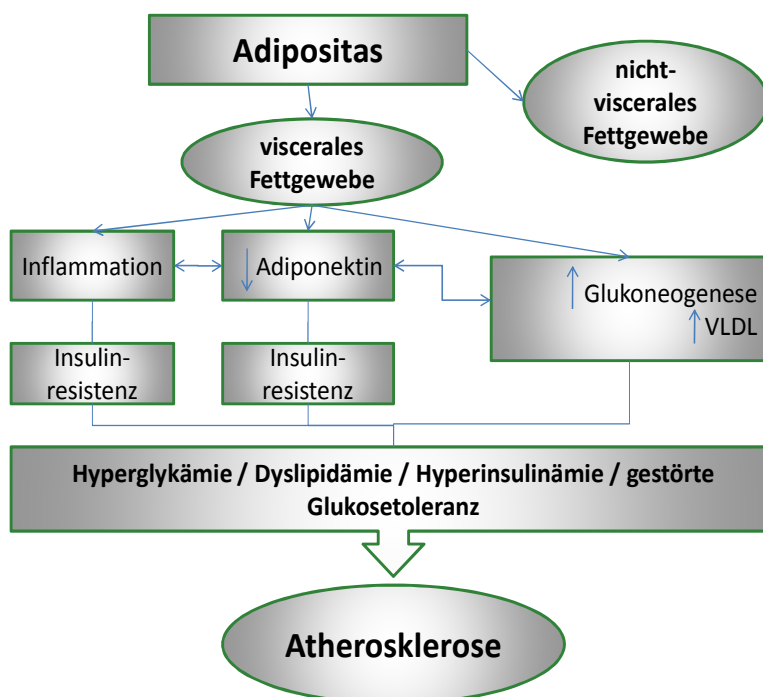


Abb. 3: Adipositas und ihre Begleiterscheinungen



1.4 Der Lipidstoffwechsel - Screening, Diagnostik und Fettbelastungsprofil

Um den Lipidstatus zu erfassen werden die Gesamttriglycerid-, die Gesamtcholesterin-, die LDL-Cholesterin- sowie die HDL-Cholesterinspiegel aus dem Nüchternplasma nach 12-stündiger Nahrungskarenz bestimmt. Diese Parameter und ihre Abweichung von den Normwerten, insbesondere des LDL-Cholesterins, bestimmen zum einen das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen und beeinflussen zum anderen die Abschätzung des kardiovaskulären Risikos. Auf Dyslipidämien im Rahmen eines metabolischen Syndroms und eines Diabetes mellitus Typ 2 wurde bereits in den vorausgehenden Abschnitten eingegangen. Hierzu wird auf die Kapitel 1.1.3 sowie 1.3.2 verwiesen.

Im Rahmen von klinischen Studien kann u.a. eine Fettbelastung (nach Parhofer et al) durchgeführt werden. Dabei kann man überprüfen und objektivieren, ob der Körper, postprandial, adäquat auf eine definierte Menge von Nahrungsfetten reagiert [71].

Unter normalen physiologischen Bedingungen steigen bei gesunden Patienten die Triglyceride kontinuierlich an. Nach vier bis sechs Stunden wird meist der Maximalwert erreicht. Darauf fällt der Spiegel wieder. Nach acht Stunden ist wieder annähernd der Nüchternspiegel erreicht. Pathologisch wäre ein über den Normwert hinausgehender Nüchtern-Triglyceridspiegel, ein eher flacher Anstieg, ein später Maximalwert, konstant hohe Werte ohne jegliche Reaktion und Senkung der Plasmaspiegel (Plateau), ein Schwanken der Spiegel zwischen den einzelnen Intervallen oder pathologisch hohe 8-Stunden-Werte fernab des Nüchternausgangswertes.

1.5 Der Diabetes mellitus Typ 2

1.5.1 Definition des Diabetes mellitus Typ 2

Unter dem Krankheitsbild des Diabetes mellitus Typ 2 versteht man eine Störung des Glukosestoffwechsels mit chronisch erhöhten Blutzuckerspiegeln [2, 23, 33, 49, 51, 62, 107].

Dem erhöhten Blutzuckerspiegel liegen eine Insulinresistenz und eine in Relation zum Blutzuckerspiegel inadäquate, gestörte Insulinsekretion zu Grunde. Man spricht hierbei auch von einem relativen Insulinmangel. D.h. die vorhandene Insulinmenge reicht nicht aus, um den Glukosespiegel ausreichend zu senken. Die Ursache liegt in der unzureichenden Wirkung des Insulins an den Zielorganen. Hierbei ist auch die frühzeitige Funktionsstörung der β -Zelle zu nennen (s.u.) [12, 13, 23, 62, 63, 90-92].

1.5.2 Epidemiologie des Diabetes mellitus

Die Prävalenz der an Diabetes mellitus Erkrankten ist in den letzten Jahren rapide angestiegen und wird zukünftig weiter ansteigen [12, 13, 33, 62, 73, 90-92, 106].

Weltweit sind schätzungsweise ca. 150 Millionen Menschen an Diabetes mellitus erkrankt und man vermutet, dass sich diese Zahl in den nächsten 20 Jahren nochmals verdoppeln wird [62, 73, 90-92].

Ergebnisse einer Hochrechnung von Daten zur weltweiten Prävalenz des Diabetes mellitus ergaben Zahlen von ca. 2,8 % (170 Millionen) im Jahre 2000 und einen Anstieg auf 4,4% (366 Millionen) bis 2030 [73, 90-92, 106].

Die American Diabetes Association (ADA) schätzt, dass in den USA mehr als 23 Millionen Menschen ab einer Altersklasse von 20 Jahren davon betroffen sind, wobei 95% der Diabetes mellitus Typ 2 einnimmt [12, 13].

In den letzten drei Jahrzehnten hat sich die Zahl der Betroffenen verdoppelt, was auf die steigende Zahl an Übergewichtigen, auf den Trend zu körperlicher Inaktivität und auf die erhöhte Lebenserwartung, sowie auf die Alterung der Gesellschaft zurückzuführen ist. Dieser Umstand ist weltweit zu beobachten. Die WHO nimmt einen Anstieg von derzeit ca. 170 Millionen Diabetikern auf ca. 366 Millionen in Jahr 2030 an [12, 13].

Das Lebenszeitrisko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 beträgt durchschnittlich ca. 7%. Bei Erkrankung eines Elternteils steigt das Risiko auf ca. 40%, falls beide Elternteile betroffen sind, liegt das Risiko bei ca. 60-70% [12, 13, 62, 66, 90-92].

1.5.3 Diagnostik des Diabetes mellitus Typ 2

Der Goldstandard der Diagnostik eines Diabetes mellitus Typ 2 stellt die Messung des Glukosespiegels im Plasma, entweder nach 10-stündiger Nüchternheit oder nach 2h im oralen Glukosetoleranztest (oGTT) dar [12, 13, 49, 51, 90-92]. Bei Werten oberhalb der Norm, jedoch unterhalb der Grenzwerte für einen Diabetes mellitus, spricht man von einer gestörten Glukosetoleranz oder von einer gestörten Nüchtern-Glukose-Homöostase (Tab. 2).

Folgende Werte gelten laut der WHO als pathologisch und definieren die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 oder einer anderen Kategorie der Hyperglykämie [49, 73, 90].

Tab. 2: Werte zur Diagnose eines Diabetes mellitus und andere Stadien der Hyperglykämie [49, 90]

Stadium	Nüchtern-Plasma-glukose (venös)	Gelegenheitsblutzucker	Oraler Glukosetoleranztest
Diabetes mellitus	≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l)	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) und Symptome eines Diabetes mellitus	2h-Wert ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)
Abnorme Nüchtern-glukose (“impaired fasting glucose”)	≥ 100-125 mg/dl (6,1-7,0mmol/l)		
Gestörte Glukose-toleranz (impaired glucose tolerance)			2h-Wert ≥ 140-199mg/dl (7,8-11,1 mmol/l)
Normal	< 100 mg/dl (6,1 mmol/l)		< 140 mg/dl (7,8 mmol/l)

1.5.4 Aufgabe, Biosynthese, Sekretion und Wirkungsmechanismus von Insulin

Insulin ist das Schlüsselhormon in der Regulation des Glukosespiegels. Normoglykämische Plasmaspiegel werden durch eine adäquate Insulinsekretion und eine intakte Insulinwirkung erreicht [87, 90-92].

Bei gesunden Individuen wird der Glukosespiegel im Nüchternzustand durch das Gleichgewicht zwischen Insulin und Glukagon reguliert. Postprandial wird der Blutzucker über Insulin kontrolliert [34, 62].

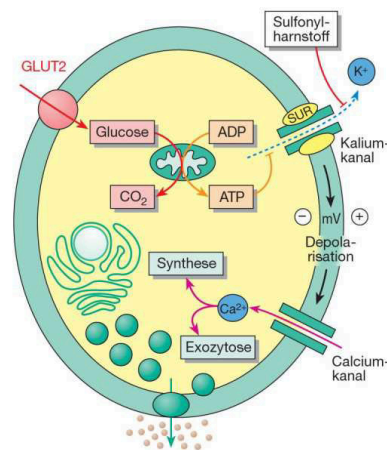
Die Glukosespiegel im Plasma werden durch die Aktivierung der Glykogensynthese, durch Hemmung der Glykogenolyse in der Leber und durch die Aufnahme von Glukose über insulinabhängige Glukosetransporter (GLUT) in die Muskelzellen gesenkt [12, 13].

Das Fettgewebe nimmt freie Fettsäuren und Glukose auf, synthetisiert und speichert diese in Form von Triglyceriden und hemmt parallel dazu die Lipolyse. Dieser Insulineffekt geht bei Vorliegen einer Insulinresistenz im Rahmen eines Diabetes mellitus verloren [90-92].

Insulin wird in den β -Zellen des Pankreas produziert, dort in Vesikel verpackt und gespeichert. Die Freisetzung des Hormons geschieht durch unterschiedliche Stimuli [62, 87, 104]. Durch die Erhöhung des Plasmaglukosespiegels nach Nahrungsaufnahme gelangt Glukose über einen Insulin-unabhängigen GLUT-2-Rezeptor in die β -Zelle des Pankreas. Beim Abbau der Glukose zu Kohlenstoffdioxid entsteht Adenosintriphosphat (ATP), was an die Sulfonyl-Urea-Rezeptor-Untereinheit

an einem membranständigen Kalium-Kanal bindet. Dadurch wird dieser Kalium-Kanal geschlossen und eine Depolarisation der Zelle hervorgerufen. Nun wird ein ebenfalls membranständiger Kalzium-Kanal durch die Depolarisation geöffnet. Die intrazelluläre Kalzium-2+-Konzentration wird erhöht, was die Exozytose der Insulingranula bewirkt. Gleichzeitig wird die Neusynthese von Insulin aktiviert (Abb. 4) [87, 104].

Abb. 4: Glukosevermittelte Insulinsekretion [22]



Ein weiterer wichtiger Weg der Insulinsekretion basiert auf der Wirkung von gastrointestinalen Hormonen. Hier spielen die Inkretine, das Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) und das Glucagon-Like-Peptide-1 (GLP-1), eine wesentliche Rolle. Wenige Minuten nach Beginn der Nahrungsverdauung werden Inkretine ausgeschüttet und binden an β -Zell-Rezeptoren, wo sie durch ihre insulinotrophe Wirkung die Sekretion von Insulin fördern. Beide Inkretine hemmen zudem die Apoptose der β -Zellen und fördern die Replikation dieser Zellen [34]. GLP-1 induziert im Gegensatz zu GIP u.a. die Insulinbiosynthese. Bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz oder einem Diabetes mellitus Typ 2 ist dieser Inkretineffekt reduziert [12, 13, 34, 90-92].

1.5.5 Die Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2

Der Diabetes mellitus Typ 2 stellt eine Multiorganerkrankung dar, bei der das Muskel- und Fettgewebe, die β -Zellen des Pankreas und das Lebergewebe eine wichtige Rolle einnehmen [12, 13, 28, 63, 77]. Die vermehrte hepatische Glukoseproduktion, die gestörte Insulinsekretion und die gestörte Insulinwirkung stellen drei wichtige

Probleme beim Diabetes mellitus Typ 2 dar [12, 13, 28, 34, 62, 63, 77, 90-92]. Daraus wird ersichtlich, dass bei der Entstehung des Diabetes mellitus Typ 2 auch eine gestörte β -Zellfunktion vorliegt [12, 13, 28, 51, 62, 63, 87, 90-92].

Die mit dem Diabetes mellitus Typ 2 assoziierten Veränderungen verstärken die β -Zell-Apoptose. Zu diesen Mechanismen zählen der Dauerstress des endoplasmatischen Retikulums, chronische Hyperglykämie und Hyperlipidämie, oxidativer Stress und hohe Spiegel an inflammatorischen Zytokinen [62].

Ferner werden der reduzierten, mitochondrialen Aktivität, den sogenannten „Reactive Oxygen Species“ (ROS), der genetischen Veranlagung, dem Übergewicht und der körperlichen Inaktivität eine bedeutende Rolle zugeschrieben [62].

Am Skelettmuskel besteht eine Insulinresistenz durch eine Dysregulation und eine gestörte Signaltransduktion am Insulinrezeptor. Das führt zu einer Reduzierung der insulinabhängigen Aufnahme von Glukose in die Skelettmuskulatur [2, 23, 62, 77].

Das Retinol-binding-Protein-4 (RBP4), was bei übergewichtigen Diabetikern überexprimiert wird, führt zu einer Störung der Insulin-Signaltransduktion im Skelettmuskel, sowie in den Adipozyten zur Bildung verschiedener Mediatoren, wie Resistin, Leptin, IL-6, TNF- α und freien Fettsäuren. Diese inhibieren die systemische Insulinwirkung und begünstigen durch diesen präinflammatorischen Zustand die Insulinresistenz [30, 62].

Die Leber als zentrales Stoffwechselorgan hat neben vielen anderen Aufgaben die Fähigkeit, ein metabolisches Gleichgewicht herzustellen, indem sie Glukose und Lipide zu speichern, zu produzieren und ab zu bauen vermag. Diese Fähigkeiten werden ebenfalls durch Insulin reguliert. Dieser Störung der Homöostase, hervorgerufen durch eine gestörte Insulinwirkung und durch eine Insulinresistenz an der Leber, wird eine bedeutende Rolle bei der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 zugeschrieben [30, 62].

Übergewicht und körperliche Inaktivität stellen ferner Risikofaktoren für die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 dar [51, 62, 90-92, 106]. Auch genetische Komponenten und die familiäre Belastung spielen bei der Entstehung des Diabetes mellitus eine Rolle. Etliche Gene konnten als prädisponierende Faktoren entdeckt werden [33, 51, 62, 66, 73, 79, 90-92].

1.6 Die Bedeutung des PPAR- γ

Peroxisome-proliferator-activated-receptors (PPARs) zählen zu den liganden-abhängigen Transkriptionsfaktoren und sind Mitglieder der nuklearen Rezeptor-Superfamilie, von denen drei unterschiedliche Isoformen bekannt sind [45, 80, 81, 94, 95, 107]. Diese Rezeptoren werden auf glatten Muskelzellen, Monozyten und Makrophagen exprimiert [6, 45, 74, 85, 86, 93-95, 107]. Mutationen der PPAR- γ s sollen mit der Ausbildung des metabolischen Syndroms verknüpft sein [6, 80, 81, 93]. PPAR- γ s werden vorwiegend im Fettgewebe produziert und exprimiert. PPAR- γ -regulierende Gene, welche an der Adipozytendifferenzierung, der Fettsäureoxidation und der Glukosehomöostase beteiligt sind, spielen somit eine entscheidende Rolle bei der Regulation des Glukose- und Lipidmetabolismus [6, 24, 45, 74, 85, 86, 93-95, 107].

Die Aktivierung von PPAR- γ der Makrophagen senkt die Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen [94, 107].

Außerdem wird in vielen Zellen, die dort lokalisiert sind, wo sich atheromatöse Plaques bilden können, PPAR- γ exprimiert. PPAR- γ inhibiert dort die Aktivierung vieler proinflammatorischer Gene, die für die Plaquebildung und –reifung bei Arteriosklerose verantwortlich sind und wirkt somit protektiv der Atherosklerose entgegen [94, 95, 101].

Zusammenfassend sind Agonisten dieser Rezeptoren für eine anti-atherogene, anti-inflammatorische, immunmodulatorische und Insulin-sensibilisierende Wirkung bekannt [6, 24, 45, 74].

PPAR- γ führen zu einer Down-Regulation der Expression von Endothel-aktivierenden Markern, reduzieren die Thrombozytenaktivität, verbessern die Fluss-vermittelte Gefäßwanddilataion und das Fortschreiten der Plaquebildung [45, 101].

Ferner wird berichtet, dass durch die Aktivierung der PPAR- γ der Spiegel des anti-inflammatorischen Adiponektins gesteigert wird [15, 35, 85, 86, 95].

1.7 Kardiovaskuläre Erkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Zu den weltweit häufigsten Erkrankungen und Todesursachen zählen die kardiovaskulären Erkrankungen [36, 84].

In den letzten Jahren sind die Mortalitätsraten zurückgegangen, was einerseits auf eine verbesserte Prävention und Behandlung, andererseits auf eine Reduktion der Risikofaktoren zurückzuführen ist [36].

Durch die Zunahme der Adipositas und durch die alternde Gesellschaft wird in den nächsten Jahren jedoch wieder mit einer Zunahme der Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen gerechnet [1, 36].

Im Laufe der letzten Jahrzehnte wurde eine Reihe von begünstigenden Risikofaktoren für deren Entstehung definiert. Diese sind zum Teil unbeeinflussbar, wie geschlechtsspezifische Unterschiede oder die genetische Belastung, bzw. die familiäre Veranlagung und wiederum solche, die sich als lebensstilbedingt und modifizierbar zeigen, wie die arterielle Hypertonie, der Diabetes mellitus Typ 2, die Hyperlipoproteinämie, Übergewicht, Nikotinabusus und mangelnde Bewegung [16, 23, 36, 40, 41, 108]. Die kardiovaskuläre Morbidität ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zwei bis vierfach erhöht [23, 33, 90-92].

Auch ein erhöhter Spiegel an Entzündungsmediatoren, insbesondere des CRP, wird mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko in Verbindung gebracht [36, 41, 84].

Im Rahmen eines metabolischen Syndroms erhöht sich das Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen ebenfalls [23, 36-38, 41].

1.8 Der Wirkstoff Telmisartan

1.8.1 Allgemeines zu Telmisartan und dessen Wirkungsmechanismus

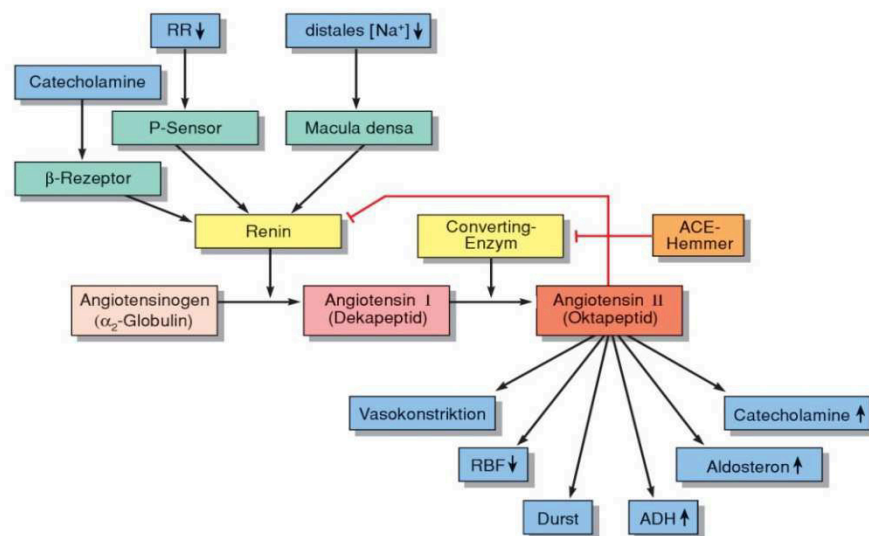
Telmisartan ist ein selektiver, effektiver, rasch resorbierbarer Angiotensin-2-Rezeptorantagonist mit der längsten Halbwertszeit dieser Wirkstoffgruppe von 24h Stunden und einer langen Wirkdauer [14, 35, 39, 97, 103]. Telmisartan zeichnet sich durch seine hohe Lipophilie aus. Dadurch wird der Wirkstoff rasch und effektiv resorbiert und seine Bioverfügbarkeit erhöht [14, 35, 39]. Ferner verleiht die hohe Lipophilie Telmisartan eine erhöhte Gewebepenetration, worauf eine im Tiermodell nachweisbare vasoprotektive Wirkung begründet wird [35, 39]. Er gehört zu den neueren Wirkstoffen, die bei der Behandlung der Hypertonie eingesetzt werden [97].

Telmisartan greift in das Angiotensin-Renin-Aldosteron-System (ARAS) ein, indem es die Wirkung von Angiotensin-2 am Angiotensin-1-Rezeptor durch dessen Blockade antagonisiert [14, 35, 97, 103].

In Abbildung 5 sind das Angiotensin-Renin-Aldosteron-System und seine Auswirkungen auf den Organismus dargestellt. Angiotensinogen wird physiologisch durch Renin in Angiotensin-1 umgewandelt, bevor daraus durch Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) Angiotensin-2 entsteht, welches wiederum seine Wirkung über Angiotensin-1- und Angiotensin-2-Rezeptoren vermittelt [35, 100]. Durch die

Blockade des Angiotensin-1-Rezeptors werden die vasokonstriktorische Wirkung, die sympathische Inervation und die Bildung von Aldosteron durch Angiotensin-2 unterbunden [72, 100]. Somit wird durch Telmisartan die vasokonstriktorische Wirkung von Angiotensin-2 aufgehoben, der periphere Gefäßwiderstand durch eine Vasodilatation reduziert und letztendlich der arterielle Blutdruck gesenkt [14, 35, 39, 100, 103]. Durch die Blockierung der Angiotensin-1-Rezeptoren zeigt sich eine verminderte Aldosteronsekretion und somit eine geringere Natrium- und Wasserrückresorption [35, 100]. Telmisartan wurde in einigen Studien als potenter partieller PPAR- γ -Agonist identifiziert, worüber die Beeinflussung der Stoffwechselregulation und des Inflammationsgeschehens erfolgen kann [6, 15, 35, 67, 100]. Dadurch könnte Telmisartan bifunktional wirken, einerseits auf die Hämodynamik und andererseits auf die metabolische Komponente.

Abb. 5: Renin-Angiotensin-System [22]



1.8.2 Bisherige Studienergebnisse zu Blutdrucksenkern

In großen Blutdrucksenkerstudien mit ACE-Hemmern und Angiotensin-2-Rezeptorantagonisten (Sartane) konnte gezeigt werden, dass das relative Risiko für klinisch relevante Endpunkte, wie z.B. kardiovaskuläre Ereignisse und eine Nephropathie, innerhalb des Studienzeitraums gesenkt werden kann [6, 10, 17, 35, 61, 76, 103, 108]. Nicht nur die Blutdrucksenkung, sondern auch ein anti-

inflammatorischer Wirkungsmechanismus [18, 19, 57], sowie eine Verbesserung der Insulinresistenz [6, 85, 86] scheinen für diese Risikoreduktion verantwortlich zu sein.

1.9 Aufgabe und Fragestellung

Im vorausgehenden Abschnitt wurde die Problematik des metabolischen Syndroms, der Adipositas, der Glukose- und Fettstoffwechselstörungen und deren Zusammenhänge mit kardiovaskulären Erkrankungen beschrieben.

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass sich das Risiko für klinisch bedeutsame Endpunkte, wie zum Beispiel für kardiovaskuläre Ereignisse oder für eine Nephropathie, durch eine Blutdrucksenkung mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmern) oder mit Angiotensin-Rezeptor-Blockern senken lässt.

Unklar ist, ob dieser Nutzen alleine auf die konsequente Blutdruckeinstellung zurückzuführen ist, oder ob ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker spezifische Auswirkungen auf das Atherosklerosegeschehen haben. Da Glukosestoffwechselstörungen, Fettstoffwechselstörungen und inflammatorische Zustände in engen Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen stehen, wurde im Rahmen der Metatel-Studie untersucht, ob Telmisartan diese Prozesse beeinflussen kann.

Im Rahmen einer randomisierten, doppel-blinden, Placebo-kontrollierten, 3-armigen (Placebo vs. Telmisartan 80 mg/d, vs. Telmisartan 160 mg/d), multizentrischen Studie über 14 Wochen wurden deshalb folgende Fragenstellungen untersucht:

1. Hat eine 14-wöchige Intervention mit Telmisartan (vs. Placebo) einen positiven Einfluss auf Inflamationsparameter?
2. Hat eine 14-wöchige Intervention mit Telmisartan (vs. Placebo) positive Einflüsse auf den Glukosestoffwechsel?
3. Hat eine 14-wöchige Intervention mit Telmisartan (vs. Placebo) positive Einflüsse auf den Nüchtern-Lipidstatus und den postprandialen Fettstoffwechsel?

Als primärer Endpunkt wurde die Senkung des Inflamationsparameters IL-6 definiert.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign, Studienkollektiv, medikamentöse Therapie und Studienverlauf laut Studienprotokoll

2.1.1 Studiendesign

Um den Einfluss des Wirkstoffs Telmisartan auf die einzelnen Parameter zu überprüfen, wurden die Studiendaten im Rahmen der Metatel-Studie einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden, 3-armigen, klinischen Studie ermittelt. Die Teilnehmer wurden zufällig einer von drei Gruppen zugeteilt und über einen Zeitraum von 14 Wochen dementsprechend entweder mit einem Placebo, 80 mg Telmisartan oder 160 mg Telmisartan behandelt, wobei die Codierung über die verpackende Apotheke erfolgte und Randomisierungslisten erstellt wurden. Aufgrund der statistischen Fallzahlermittlung wurde eine Teilnehmeranzahl von mindestens 17 Patienten pro Arm ermittelt, um zu einem aussagekräftigen Ergebnis zu kommen. Die Durchführung der Studie erfolgte multizentrisch in München und in Berlin, wobei in Berlin 17 und in München 38 Studienteilnehmer rekrutiert wurden.

2.1.2 Studienkollektiv

Im Rahmen der Metatel-Studie wurde eine Reihe von Ein- und Ausschlusskriterien definiert (Tab. 3). Durch diese engen Auflagen wurde versucht, ein möglichst homogenes Patientenkollektiv zu schaffen und das Risiko verfälschender Einflüsse auf das Studienergebnis möglichst gering zu halten.

Tab. 3: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">▪ Alter 18-60 Jahre▪ Abdominelles Übergewicht [BMI >25 kg/m² und Taillenumfang ≥ 95 cm (Männer), bzw. ≥ 80 cm (Frauen)]▪ Systolischer Blutdruck ≥ 130 mmHg und/oder diastolisch ≥ 85 mmHg▪ Nüchtertriglyceride 150-400 mg/dl▪ Negativer Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter▪ Unauffällige Ergometrie▪ Unauffällige Carotis-Doppler-Untersuchung (Intima-Media-Dicke < 1mm, keine atheromatösen Plaques)	<ul style="list-style-type: none">▪ Manifeste Diabetes mellitus (Nüchternglukose ≥ 126 mg/dl oder antidiabetische Medikation)▪ Sekundäre Ursache für Insulinresistenz▪ LDL-Cholesterin > 190mg/dl▪ Nachgewiesene cerebrovaskuläre, peripher-arterielle, koronare Atherosklerose▪ Systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck von ≥ 100 mmHg▪ Regelmäßiger Alkoholkonsum von > 30 g/Tag▪ Kontraindikationen gegen Telmisartan▪ Antihypertensive Medikation▪ Lipidsenker-Therapie

- Konsumierende Erkrankungen
- Schwangere oder stillende Frauen
- Frauen im gebärfähigen Alter ohne zuverlässige Kontrazeption

2.1.3 Medikamentöse Therapie

Aufgrund des oben skizzierten Studiendesigns wurden die Teilnehmer auf drei Gruppen randomisiert.

Die Patienten erhielten in den ersten zwei Wochen täglich einmal eine Tablette morgens. Mit Beginn der dritten Woche erhielten die Probanden eine Tablette zusätzlich, d.h. täglich jeweils zwei Tabletten morgens. Diese Medikation wurde bis zum Studienende fortgeführt.

Gruppe 1 stellt die Placebogruppe dar und erhielt keinen Wirkstoff über den gesamten Studienzeitraum. Gruppe 2 erhielt über 14 Wochen 80 mg Telmisartan und die Gruppe 3 erhielt in Woche eins und zwei eine Dosis von 80 mg Telmisartan, welche dann mit Beginn der Woche drei auf die doppelte Dosis von 160 mg Telmisartan aufgestockt wurde.

Die regelmäßige Einnahme jeglicher Medikamente vor und während der Studie, mit Ausnahme einer oralen Kontrazeption, war nicht tolerabel und führte zum Ausschluss aus der Studie. Um die Compliance der Patienten zu überprüfen, wurden Abweichungen bei der Tabletteneinnahme erfragt, ein Medikationstagebuch ausgehändigt und bei jeder Vorstellung der Patienten eine Tablettenzählung vorgenommen. Diese Angaben wurden miteinander verglichen und auf Richtigkeit überprüft.

Tab. 4: Medikationsschema

Gruppe	Woche 1-2	Woche 3-14
Gruppe 1 Placebo	1 Tablette 0 mg	2 Tabletten 0 mg
Gruppe 2 low-dose, 80mg Telmisartan	1 Tablette 80 mg	1 Tablette 80 mg
Gruppe 3 high-dose 160 mg Telmisartan	1 Tablette 80 mg	2 Tabletten 80 mg

2.1.4 Studienverlauf

Am Beginn der Studie stand die Screening-Untersuchung, welche dazu diente, die Ein- und Ausschlusskriterien zu überprüfen. Vor jeglicher Durchführung studienbezogener Maßnahmen musste eine schriftliche Einwilligungserklärung vorliegen. Dazu wurde eine ausführliche Anamnese, die Bestimmung der Vitalparameter, des Körpergewichts, der Körpergröße und des Taillen- und Hüftumfangs vorgenommen, eine Nüchtern-Blutentnahme durchgeführt und die Patienten über die gesamte Studie und den Wirkstoff Telmisartan aufgeklärt, sowie eine Patienteninformation ausgehändigt. Im Anschluss daran folgte die Durchführung der Ergometrie und der Carotis-Doppler-Untersuchung. Erfüllte der Patient alle Einschlusskriterien und wies keine Ausschlusskriterien auf, wurde er in die Studie eingeschlossen und randomisiert, d.h. zufällig einer der drei Gruppen 1-3 zugeteilt. Vor der ersten Tabletteneinnahme wurden verschiedene Tests zur Erfassung des Glukose- und des Lipidstatus im Nüchternzustand sowie im postprandialen Zustand durchgeführt, zu denen der orale Glukosetoleranztest und der Fettbelastungstest zählten. Unter anderem wurden zu diesen Zeitpunkten auch jeweils vier Vacutainer-Röhrchen zur Isolation von Monozyten abgenommen. Es erfolgte die Isolierung von Ribonukleinsäure (RNA) und von exprimierten Proteinen. Die Messung dieser erfolgte zu einem späteren Zeitpunkt am Centre for Cardiovascular Research der Charité in Berlin. Hiermit sollte der Einfluss von Telmisartan auf den Inflamationsprozess erfasst werden, wobei insbesondere der Einfluss auf den Serumspiegel des Inflamationsmarkers IL-6 untersucht wurde. Nach Erfassung der Basisparameter erhielten die Probanden die Medikation für Woche 1 und 2, sowie ein Medikationstagebuch. Die Patienten stellten sich erneut am Ende der Woche 2 vor, um eine kurze Anamnese zu Nebenwirkung und Befinden erheben zu können, um die Vitalparameter zu messen, die Compliance zu überprüfen und um Ihnen die Medikation für den Studienverlauf ab Woche drei auszuhändigen und zu erläutern. Ein weiteres Mal mussten sich die Probanden nach Woche 4, ebenfalls zur Erfassung möglicher Nebenwirkungen und des Befindens, zur Messung der Vitalparameter, zur Überprüfung der Compliance und aber auch zu einer weiteren Nüchtern-Blutentnahme vorstellen. Hierbei wurden Sicherheitsparameter, wie Kalium, Kreatinin, Glukose, HbA1c und ein Nüchtern-Lipidstatus gemessen. Nach weiteren 10 Wochen erfolgte die erneute Bestimmung der Zielparameter (Glukose, Fettstoffwechselparameter und Parameter des Inflammationsgeschehen). Die

Follow-up-Periode wurde für unerwünschte Ereignisse bis zum siebten Tag nach Ende der Tabletteneinnahme definiert. Nach Beendigung der Studie wurden die Patienten auf eine Standardtherapie eingestellt.

2.2 Erhebung der Stammdaten, der Anamnese und Durchführung der körperlichen Untersuchung der Probanden

Bei Interesse an der Studienteilnahme wurde der erste Termin in Form der Screening-Untersuchung vereinbart. Dabei wurden neben den Stammdaten, zu welchen man statische Werte, wie Name, Adresse, Telefon, Geschlecht und Geburtsdatum zählt, auch die Körpergröße, das Körpergewicht, der Taillen- und der Hüftumfang bestimmt, sowie die Vitalparameter, Puls und Blutdruck nach Riva-Rocci erhoben und eine Nüchtern-Blutentnahme (EDTA-Plasma) gewonnen, um einen Nüchtern-Lipidstatus mit Gesamtcholesterin, Gesamttriglyceriden, HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin zu messen. In diesem Gespräch wurde unter anderem auch eine genaue Anamnese zur bisherigen Krankengeschichte, v.a. in Bezug auf kardiovaskuläre, chronisch-konsumierende Erkrankungen, zu kardiovaskulären Risikofaktoren und zur bisherigen Medikamenteneinnahme erhoben. Auch wurde die Familienanamnese, der Nikotinstatus, der Alkoholkonsum und die Kontrazeption der Frauen im gebärfähigen Alter genau erfragt.

Ferner nutzte man dieses Gespräch, um die Interessenten über die Studie und das Medikament aufzuklären und um sich eine Einverständniserklärung für alle weiteren medizinisch-diagnostischen Datenerhebungen einzuholen. Jeder Patient erhielt hierbei eine ausgedruckte Patienteninformation. Im Falle des Erfüllens der bisher getesteten Ein- und Ausschlusskriterien wurden die weiteren Termine zur Ergometrie und zur Carotis-Doppler-Sonographie vereinbart. Diese wurden interdisziplinär von anderen Fachabteilungen durchgeführt.

Erst wenn diese Ergebnisse keinen pathologischen Befund zeigten, konnten die Patienten in das Patientenkollektiv aufgenommen werden.

2.3 Die Ergometrie und die Carotis-Doppler-Sonographie

Die Ergometrie und die Carotis-Doppler-Untersuchung gehören, zum einen wegen ihrer diagnostischen, aber auch prognostischen Aussagekraft, zur nicht-invasiven Standarddiagnostik der Kardiologie. Da unser Patientenkollektiv ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweist, was oftmals schon von unbemerkten

arteriosklerotischen Veränderungen begleitet wird, wurden die Ergometrie, sowie die Carotis-Doppler-Untersuchung als Hilfsmittel herangezogen, um höhergradige, pathologische Befunde auszuschließen. Diese wären nicht mit einer Studienteilnahme zu vereinbaren gewesen.

2.4 Der orale Glukosetoleranztest (oGTT) zur Objektivierung des Glukosestoffwechsels

Der orale Glukosetoleranztest wurde jeweils vor Beginn und kurz vor Ende der Tabletteneinnahmephase durchgeführt, um die Reaktion des Körpers auf eine Glukosebelastung zu beobachten und um mögliche Pathologien oder eine Veränderung durch die Medikation festzustellen. Zu Beginn des Tests wurden die Patienten zu ihrem Befinden befragt. Die Blutdruck- und Pulswerte wurden ebenfalls erhoben. Außerdem versicherte man sich, ob die Patienten zehn Stunden Nüchternheit eingehalten haben. Daraufhin legte man den Patienten einen venösen Zugang und entnahm ein großes und ein kleines Serumröhrchen, sowie ein kleines EDTA-Röhrchen für die Nüchtern-Werte (Kalium, Kreatinin, Harnstoff, Gamma-GT, GOT, Harnsäure, HbA1c, C-Peptid, Glukose und Insulin). Diese Werte wurden nach den Standardmethoden im Institut für klinische Chemie durchgeführt. Zusätzlich wurde zu diesem Zeitpunkt noch ein Serum-Röhrchen als Reserve-Serum für mögliche weitere Messungen gewonnen. Danach tranken die Patienten eine Zuckerlösung, bestehend aus 75 Gramm Glukose, gelöst in 200 ml heißem Früchtetee, in innerhalb weniger Minuten. 30, 60 und 120 Minuten nach Trinken der Zuckerlösung erfolgte erneut eine Blutentnahme von einem kleinen Serum-Röhrchen, das der Bestimmung von Glukose nach 30,60 und 120 Minuten und von Insulin nach 30 Minuten diene. Die Proben wurden in einem Becher gesammelt, kühl und dunkel im Kühlschrank gelagert und nach Beendigung des Tests umgehend in die Abteilung für Klinische Chemie gebracht. Das Reserve-Serum-Röhrchen wurde sofort nach Nüchtern-Blutentnahme abzentrifugiert (3000 rpm, 4°C, 10 min) und in entsprechend beschriftete Cups abpipettiert und bei -80°C weggefroren. Während der Testzeit müssen die Patienten darauf hingewiesen werden, nüchtern zu bleiben und sich, wenn möglich, nicht körperlich zu betätigen.

2.5 Der Fettbelastungstest zur Objektivierung des Lipidstatus in Nüchtern- und postprandialem Zustand

2.5.1 Durchführung des Tests

Um nun auch die Reaktion auf eine Fettbelastung zu kontrollieren, um somit den postprandialen Lipidstatus zu objektivieren, wurde eine Fettbelastung durchgeführt. Die Probanden stellten sich bei diesem Test ebenfalls morgens nach zehnstündiger Nüchternheit vor. Das Befinden und die Nüchternheit wurden erfragt und die Vitalparameter wurden ebenfalls festgehalten. Wieder wurde ein venöser Venenverweilkatheter gelegt und die Nüchtern-Blutentnahme durchgeführt. Hierbei benötigte man drei 9ml-EDTA-Plasma-Röhrchen und ein 9ml-Serumröhrchen für die Bestimmung des Lipidstatus. Danach nahmen die Patienten den bei der Diät-Abteilung angeforderten Fettbelastungstrunk in innerhalb von fünf Minuten zu sich (Rezeptur s.u., Tab. 5). Die weitere Vorstellung zur Entnahme von jeweils eines 9 ml-EDTA-Röhrchens erfolgte nach 2, 4, 6 und 8 Stunden, um zu diesen Zeitpunkten jeweils den postprandialen Lipidstatus zu messen. In dieser Zeit mussten die Patienten nüchtern bleiben und sollten körperliche Aktivität vermeiden.

2.5.2 Rezeptur des Fettbelastungstrunks

Der Fettbelastungstrunk wurde aus folgenden Mengen und Zutaten jeweils am Testmorgen, frisch hergestellt. Im Falle einer Laktoseintoleranz wurde eine laktosefreie Schlagsahne verwendet.

Tab. 5: Angaben zum Fettbelastungstest

<u>Rezeptur des Fettbelastungstrunks*:</u>	<u>Nährwertangaben*:</u>	
20 g Hühnerei, Vollei	Kilokalorien:	858
50 g Maiskeimöl	Kohlenhydrate.:	14 g
120 g Schlagsahne (30% Fett)	Fett:	88 g
10 g Zucker	Eiweiß:	5,6 g
1,8 g lösliches Kaffeepulver	Cholesterin.:	188 g

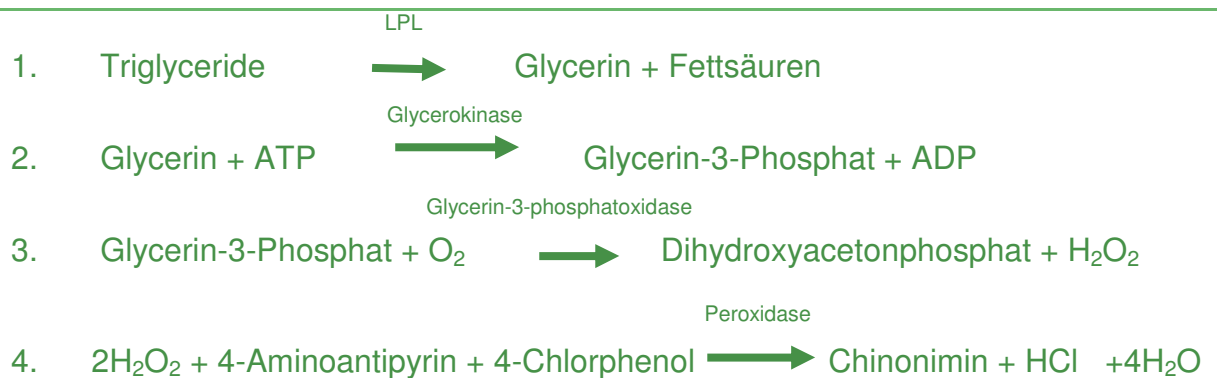
*Angaben gemäß der Diätabteilung Klinikum Großhadern

2.5.3 Messmethoden

2.5.3.1 Gesamttriglyceride

Laut Herstellerinformation erfolgt die Bestimmung des Gehalts an Triglyceriden aus dem Probenmaterial EDTA-Plasma mit Hilfe des kolorimetrischen, enzymatischen Tests mit Glycerin-3-Phosphatoxidase (GPO).

Triglyceride werden enzymatisch durch Lipase zu freien Fettsäuren und Glycerin hydrolysiert. Bei der Phosphorylierung von Glycerin durch Adenosintriphosphat (ATP) und Glycerinkinase (GK) entsteht Glycerin-3-Phosphat und Adenosindiphosphat (ADP). Glycerin-3-Phosphat oxidiert durch Glycerin-3-Phosphatoxidase zu Dihydroxyacetonphosphat (DAP) unter Bildung von Wasserstoffperoxid (H_2O_2). In einer durch Peroxidase katalysierten Farbreaktion reagiert H_2O_2 mit 4-Aminoantipyrin (4-AAP) und 4-Chlorphenol (4-CP) unter Bildung eines roten Farbstoffs (Chinonimin). Die Extinktion (E) dieses Farbstoffs ist proportional zur Triglyceridkonzentration der Probe.



Anschließend erfolgt die Konzentrationsbestimmung der Triglyceride über ein Analysengerät (z.B. Alcyon 300 Analysengerät der Firma Abbott) bei einer Wellenlänge von 500nm, einer Schichtdicke von 1cm und einer Temperatur von 37 °C. Zur Korrektur des freien Glycerins muss von der errechneten Konzentration 10 mg/dl abgezogen werden.

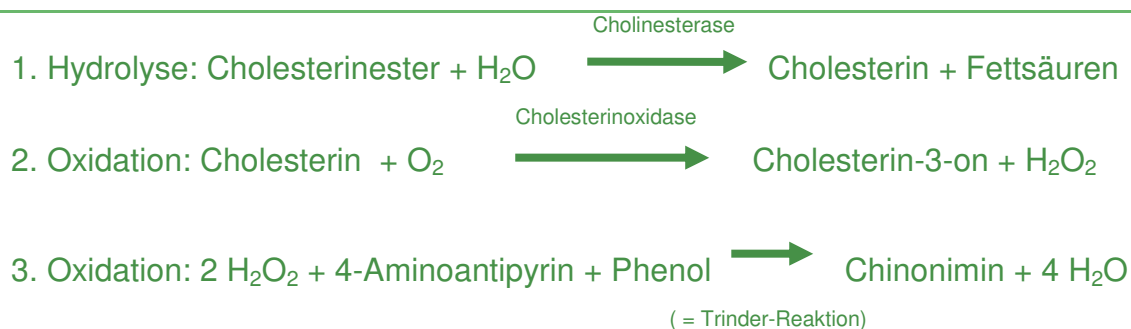
Die Messmethode des Systems beruht auf folgender Formel:

$$C_{\text{Triglyceride}} [\text{mg/dl}] = \left(\frac{\Delta E_{\text{[Probe]}}}{\Delta E_{\text{[Kalibratorreagenz]}}} \right) \times C_{\text{[Kalibratorreagenz]}} [\text{mg/dl}]$$

* ΔE : Veränderung der Extinktion; C = Konzentration

2.5.3.2 Gesamtcholesterin

Die Gesamtcholesterinkonzentration wird mittels eines enzymatischen photometrischen Tests bestimmt, laut Herstellerinformation dem „CHOD-PAP“. Dieser basiert auf drei relevanten Reaktionsschritten. Nach enzymatischer Hydrolyse und Oxidation des Cholesterinesters aus dem Probenmaterial EDTA-Plasma wird das Gesamtcholesterin kolorimetrisch bestimmt, wobei Chinonimin ebenfalls den Indikator der Reaktion darstellt.



Die Cholesterinkonzentration der zu untersuchenden Probe wird anschließend über ein Analysengerät (z.B. Alcyon 300 Analysengerät der Firma Abbott) bei 500 nm und 37°C quantitativ bestimmt.

Die Messmethode des Systems beruht auf folgender Formel:

$$C_{\text{Cholesterin}} [\text{mg/dl}] = \left(\frac{\Delta E_{\text{[Probe]}}}{\Delta E_{\text{[Kalibratorreagenz]}}} \right) \times C_{\text{[Kalibratorreagenz]}} [\text{mg/dl}]$$

* ΔE : Veränderung der Extinktion; C = Konzentration

2.5.3.3 Hauptlipoproteinfraktionen (VLDL-Triglyceride, VLDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin)

Zur Messung der Hauptlipoproteine muss eine Ultrazentrifugation über 18 Stunden, bei 50000 U/min, bei 5° C und einer Dichte von 1,006 g/cm³ durchgeführt werden (Beckman-Rotor). Diese Methode beruht auf der Fraktionierung der Lipoproteine nach ihrer Dichte. Dazu werden 3 ml EDTA-Plasma in ein Tube (z.B. Beckmann-Tube) eingefüllt und mit ca. 3 ml Kochsalzlösung mit einer Dichte von 1,006 g/cm³ aufgefüllt, verschweißt und 18h bei 50000 U/min zentrifugiert. Dadurch erfolgt die Isolierung der Hauptlipoproteinfraktionen.

Die Lipoproteinfraktionen mit einer Dichte von <1,006 g/cm³, wie VLDL-Cholesterin, VLDL-Triglyceride und gegebenenfalls Chylomikronen, gelangen hierbei oberhalb

der Salzbarriere in den Überstand und diejenigen mit einer höheren Dichte, wie LDL- und HDL-Cholesterin, unterhalb der Salzbarriere in den Unterstand. Nach der Ultrazentrifugation wird das Beckman-Tube in der Mitte durchgeschnitten und die Lipoproteinfraktionen des Überstands, sowie des Unterstands getrennt von einander gemessen.

Den Anteil der VLDL-Triglyceride aus dem Überstand erhält man wie unter 2.5.3.1 bei der Messung der Gesamttriglyceride beschrieben.

Die Menge des VLDL-Cholesterins aus dem Überstand misst man wie bei der Bestimmung des Gesamtcholesterins unter 2.5.3.2 erläutert.

Das LDL-Cholesterin aus dem Unterstand wird dann wie folgt bestimmt:

Zunächst wird der Gesamtcholesteringehalt im Unterstand gemessen, wie bei der Bestimmung des Gesamtcholesterins unter 2.5.3.2 erläutert. Anschließend wird das LDL-Cholesterin aus dem Unterstand gefällt. Dazu gibt man 500 µl aus dem Unterstand in ein Eppendorf-Cup und darauf 20µl Heparin und 30µl Manganchlorid. Dieses wird dann verschlossen, geschüttelt und 30 Minuten im Kühlschrank stehen gelassen. Danach wird das Cup 15 Minuten bei 12000 U/min zentrifugiert.

Anschließend wird die Konzentration des HDL-Cholesterins wie folgt bestimmt:

Die Konzentration des HDL-Cholesterins wird über den HDL-C Immuno FS ohne Zentrifugationsschritte nach den Angaben des Herstellers gemessen. Diese Methode beruht auf einer Antigen-Antikörperreaktion. Menschliche Antikörper gegen Antigene der Lipoproteine LDL-Cholesterin, VLDL-Cholesterin, VLDL-Triglyceride und Chylomikronen werden dem Probenmaterial EDTA-Plasma zugeführt, sodass sich unter diesen Antigen-Antikörper-Komplexe ausbilden. So werden diese im Gegensatz zu HDL-Cholesterin der enzymatischen Messung entzogen. HDL-Cholesterin wird, wie unter 2.5.3.2 bei der Messung des Gesamtcholesterins beschrieben, gemessen.

Die Menge des LDL-Cholesterins lässt sich aus der Differenz der Menge des Gesamtcholesterins des Unterstandes und der Menge des HDL-Cholesterins aus dem Unterstand errechnen:

$$\text{LDL-Cholesterin} = \text{Gesamtcholesterin im Unterstand} - \text{HDL im Unterstand}$$

2.5.3.4 Apolipoprotein-E-Phänotypisierung

Die Apolipoprotein-E-Phänotypisierung erfolgt mittels „Isoelektrischer Fokussierung“ laut Laboranweisung [75].

2.5.3.5 Parameter des Glukosetoleranztests, Nierenwerte, Leberwerte, Kalium und Harnsäure

Die zu erhebenden Werte aus dem Glukosetoleranztests, wie Glukose, Insulin, HbA1c und C-Peptid, die Nierenwerte Kreatinin und Harnstoff, die Leberwerte γ -GT und GOT, sowie Kalium und Harnsäure wurden alle nach den standardisierten Messmethoden der Klinischen Chemie in dieser Fachabteilung bestimmt.

2.6 Die Monozytenisolation und Konservierung der RNA und der Proteine nach einem Protokoll des Center for Cardiovascular Research der Charité in Berlin

2.6.1 Material zur Gewinnung der Monozyten

Für die Blutentnahme:

- Butterfly oder Zugang über venösen Verweilkatheter
- BD Safty-Lok TM Blutentnahmeset
- Vacutainer-Halter
- 4 Vacutainer-Tubes (2 für die RNA-Isolierung und 2 für die Proteinisolierung)

Für die Monozytenisolation:

Geräte und Utensilien:

- Zentrifuge
- Ausschwingzentrifuge (z.B. Eppendorf-Ausschwingzentrifuge)
- Rüttel-Zentrifuge
- Rotator mit Neigungswinkel
- Pipetten
- 14 ml Greiner-Zentrifugenröhrchen
- Eppendorfgefäße (Cups)
- Magnet
- Reagenzgläser für Magnet
- Neubauer-Zählkammer
- Farbstoff: Trypan-Blau
- Beschriftungsutensil

Chemikalien:

- PBS-Puffer RT (ohne Ca²⁺ und Mg²⁺)
- PBS-Puffer 4°C (ohne Ca²⁺ und ohne Mg²⁺)
- Buffer 1: 0,5 M EDTA, pH=8, 10% BSA-Stammlösung
- RIPA-Puffer: 50 mM Tris (pH=7,5), 150 mM NaCl, 5mM NaCl, 1% Nonidet P-40, 2,5% Glycerol, 50mM NaF, 1mM Na₃VO₄, 10mM Na₄P₂O₇ * 10 H₂O, 100 µM C₇H₇FO₂S
- Proteinaseinhibitortabletten: „Complete Mini“ für 10 ml RIPA-Puffer
- Blockingreagenz, Antikörpermix, Dynabeads aus den Dynal Monocyte negative Isolation Kit
- RLT-Puffer
- Proteinaseinhibitortabletten: „Complete Mini“ für 10 ml RIPA-Puffer

Herstellung von 50ml Buffer 1, 4°C (0,1% BSA, 2mM EDTA):

- 500 µl 10% BSA-Stammlösung
- 200 µl 0,5 M EDTA
- mit PBS-Puffer (4°C) auf 50 ml Auffüllen

2.6.2 Verfahren der Monozytenisolation

Am Anfang der Monozytenisolation steht die Gewinnung der gesamten mononukleären Zellen aus einer Blutprobe (PBMCs; Peripheral Blood Mononuclear cells). Daraus werden wiederum die Monozyten isoliert.

Zur Isolierung dieser PBMCs aus humanem Vollblut wird das Becton Dicson (BD) CPT Vacutainer-Sodium Citrat System verwendet (siehe Herstellerinformation).

Die Blutentnahme über die Vacutainer-Tubes erfolgt gleichzeitig mit der Nüchtern-Blutentnahme beim oralen Glukosetoleranztest bzw. bei der Fettbelastung über den vorhandenen Venenverweilkatheter.

Daraufhin werden die Vacutainer-Tubes 20 Minuten bei Raumtemperatur und bei 1650 x g Umdrehungen zentrifugiert. Währenddessen werden vier Zentrifugenröhrchen mit 3ml sterilem PBS (RT= Raumtemperatur) vorgelegt.

Nach der Zentrifugation werden die Vacutainer-Tubes in einen Ständer gestellt und man erkennt oberhalb der Gelbarriere einen weißen Leukozytenring (PBMCs), das

Plasma befindet sich darüber und das Pellet der Erythrozyten und neutrophilen Granulozyten befindet sich unterhalb der Gelbarriere.

Nun wird der Stopfen jedes einzelnen Tubes entfernt und das Plasma mittels einer Pipette bis 1 cm oberhalb des Leukozytenrings abgenommen, wobei der Ring nicht aufgewirbelt werden darf. Nun werden die Vacutainer-Tubes mit 7ml PBS (RT) aufgefüllt, geschwenkt und in die vorbereiteten Zentrifugenröhrchen überführt. Letztendlich wird das Zentrifugenröhrchen auf 13ml aufgefüllt. Nun wird 15 Minuten bei Raumtemperatur und 300xg zentrifugiert, der Überstand abgenommen, die Zellen im Röhrchen erneut mit ca. 3ml PBS resuspendiert. Die Zellen von zwei Reagenzgläsern werden nun zusammen geführt, sodass nun anstatt der ursprünglich vier vorhandenen, nur noch zwei Greiner-Zentrifugenröhrchen pro Proband existieren - eines für die Gewinnung der RNA und das andere für die Konservierung der Proteine.

Mit jedem der beiden Zellpools wird nun gleich verfahren. Nun werden die Zentrifugenröhrchen mit PBS auf 13ml aufgefüllt, nochmals 10 min bei RT und 300 x g zentrifugiert und der Überstand wieder abgenommen. Die Zellen werden jetzt in PBS 4°C aufgenommen, mit Hilfe der Neubauer-Zählkammer gezählt und bis zum weiteren Verarbeitungsschritt auf Eis gelagert.

Anhand der bestimmten Zellzahl müssen nun die Mengen der Reagenzien, welche sich auf 1×10^7 gezählte Zellen beziehen, entsprechend erweitert werden. Bei den im Folgenden angegebenen Mengen wird von einer Zellzahl von 1×10^7 ausgegangen.

Die folgende Negativ-Isolierung wird mit Hilfe des „DynaL Monocyte Negative Isolation Kit“ nach Herstellerinformation durchgeführt. D. h. alle nicht-monozytären Zellen werden durch Antikörper markiert, an welche sich wiederum die magnetisierbaren Dynabeads binden und anschließend durch den Magneten aus dem Zellpool entfernt werden können. Somit verbleiben die nicht-markierten Monozyten im Überstand.

Zu Beginn der eigentlichen Isolation der PBMCs werden die Zellen erneut 10 Minuten bei 300xg und 4°C zentrifugiert, danach der Überstand verworfen und die Zellen in 100µl Puffer 1 resuspendiert. Hierzu wird im nächsten Schritt 20 µl „Blocking Reagenz“ und die gleiche Menge des Antibody-Mix hinzugegeben, gut vermengt und 20 min bei 2-8 °C inkubiert. Anschließend werden erneut 2ml des Buffer 1 hinzugefügt, vermischt und bei 300xg , 8 Minuten bei 2-8 ° C zentrifugiert

und der Überstand daraufhin verworfen. Nun werden die Zellen wieder in 900 µl Buffer 1 resuspendiert und die berechnete Menge an vorher gewaschenen „Depletion Dynabeads“ hinzugefügt, gut gemischt und 15 Minuten bei 2-8° C schonend im leichten Neigungswinkel rotiert. Als nächstes werden die Zellen wieder sanft aufgemischt und mit 1 ml Buffer 1 versetzt und für 2 Minuten in den Magneten befördert. Nach diesen 2 Minuten wird der Überstand in ein neues Reagenzröhrchen abgenommen und nochmals für 2 Minuten in den Magneten gestellt und daraufhin wieder abpipettiert.

Dieser nun klare Überstand enthält die frisch isolierten Monozyten. Wir haben nun pro Patient zwei Zellpools reiner Monozyten gewonnen, wovon eines der Konservierung der RNA und das andere der Konservierung der Proteine dient. Es folgt nun ein weiterer Waschschrift, durch 5-minütige Zentrifugation bei 1000 rpm und 4° C und anschließende Aufnahme in PBS von 4° C.

Die eigentliche RNA-Isolierung erfolgt zu einem späteren Zeitpunkt, sodass das gewonnene Material konserviert werden muss. Es wird zunächst nochmals 5 Minuten bei 300 x g und 4° C zentrifugiert, der Überstand vollständig entfernt mit 350 µl RLT-Puffer versetzt, in ein entsprechend beschriftetes Eppendorf-Cup pipettiert und bei -80°C bis zur weiteren Messung weggefroren.

Bei der Proteinisolierung wird ähnlich verfahren. Zunächst wird auch 5 Minuten bei 300 x g und 4°C zentrifugiert und der Überstand verworfen. Das nun übrige Zellpellet wird mit 50 µl RIPA-Puffer lysiert, 30 Minuten auf Eis inkubiert und anschließend 30 Minuten bei 13.000 rpm zentrifugiert. Der Überstand wird danach in ein beschriftetes Eppendorf-Cup abpipettiert und ebenfalls bei -80°C bis zur Proteinbestimmung weggefroren.

2.7 Probenentnahme und -konservierung zur Bestimmung weiterer Inflamationsparameter

Bei der Fettbelastung wird parallel zur Nüchternblutentnahme ein Serumröhrchen zusätzlich abgenommen, um daraus zu einem späteren Zeitpunkt den Zytokin-Spiegel von IL-6, TNF-α, IL-β, IL-8, MCP-1 und die Adipozytokin-Spiegel von Adiponektin, Resistin und Leptin zu bestimmen. Auch der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 und das high-sensitive-CRP sind zur Messung vorgesehen. Das Serumröhrchen wird hierzu 10 Minuten bei 3000 rpm und 4°C zentrifugiert, das

Serum danach vollständig in Eppendorf-Cups abpipettiert und bis zur weiteren Messung bei -80°C weggefroren. Primärer Zielparameter ist hierbei das IL-6, welches mittels ELIZA (enzyme-linked immunosorbent assay) gemessen wird. Falls sich dessen Serumspiegel durch die Einnahme von 80 mg bzw. 160 mg Telmisartan im Vergleich zu Placebo ändert, sollen einige weitere der oben genannten Sekundärparameter bestimmt werden. Diese Messungen wurden alle vom Center for Cardiovascular Research an der Charité in Berlin durchgeführt und waren nicht Bestandteil dieser Arbeit.

2.8 Berechnung sekundärer Parameter

2.8.1 Body-Mass-Index (BMI)

Der BMI dient in erster Linie dazu, das Ausmaß des Übergewichts zu bestimmen. Um den BMI ($\text{BMI [kg/m}^2\text{]} = \text{Körpergewicht [Kg]} / (\text{Körpergröße [m]})^2$) einer Person zu berechnen, benötigt man deren Körpergewicht und deren Körpergröße (s.a. 1.3.1).

Tab. 6: Gewichtsklassifikation und Risiko für Begleiterkrankungen bei Erwachsenen anhand des BMI [47, 48]

<u>Kategorie</u>	<u>BMI [kg/m²]</u>	<u>Risiko für Begleiterkrankungen des Übergewichts</u>
Untergewicht	< 18,5	Niedrig
Normalgewicht	18,5 – 24,9	durchschnittlich
Übergewicht	≥ 25,0	
Präadipositas	25 – 29,9	gering erhöht
Adipositas Grad I	30 – 34,9	erhöht
Adipositas Grad II	35 – 39,9	hoch
Adipositas Grad III	≥ 40	sehr hoch

2.8.2 Taille-Hüft-Quotient

Da man mit dem BMI nur Rückschlüsse auf das Ausmaß des Übergewichts treffen kann, ist es sinnvoll, zusätzlich den Taillen- und Hüftumfang zu bestimmen, da dadurch das Fettverteilungsmuster bestimmt werden kann. Die einfachste Methode zur Beurteilung des viszeralen Fettgewebes stellt die Bestimmung des Taillenumfangs dar. Zur Erfassung des Fettverteilungsmusters und einer abdominalen Adipositas kann ferner auch der Quotient aus Taillen- und Hüftumfang (T/H-Quotient bzw. Waist-to-Hip-Ratio, WHR) als praktisches Maß herangezogen werden.

Tab. 7: Taillenumfang und Risiko für Adipositas-assoziierte, metabolische Komplikationen [47, 48]

<u>Risiko für metabolische und kardiovaskuläre Komplikationen</u>	<u>Taillenumfang [cm]</u>	
	<u>Männer</u>	<u>Frauen</u>
Erhöht	≥ 94	≥ 80
deutlich erhöht	≥ 102	≥ 88

2.8.3 HOMA-Index, Insulinogenic-Index

Um die Insulinsensitivität genauer einschätzen und untersuchen zu können, wird der HOMA-Index aus dem Produkt aus Nüchtern-Glukosewert und Nüchtern-Insulinwert berechnet. HOMA-Index-Werte von $> 2 < 2,4$ geben den Hinweis auf eine Insulinresistenz, Werte über 2,5 sind nahezu beweisend und Werte >5 finden sich typischerweise bei Diabetes [50].

$$\text{HOMA-Index} = \text{Insulin (nüchtern } [\mu\text{U/ml}] \times \text{Glukose (nüchtern) [mg/dl]} / 405$$

$$\text{HOMA-Index} = \text{Insulin (nüchtern } [\mu\text{U/ml}] \times \text{Glukose (nüchtern) [mmol/l]} / 22,5$$

Tab. 8: HOMA-Index [50]

<u>HOMA-Index</u>	<u>Interpretation</u>
≤2	Normal, Insulinresistenz eher unwahrscheinlich
>2	Hinweis auf Insulinresistenz
>2,5	Insulinresistenz sehr wahrscheinlich
>5	Durchschnittlicher Wert bei Diabetes mellitus Typ 2

Der Insulinogenic-Index (IGI) berechnet sich aus dem Quotienten der Differenz zwischen dem Insulin_{30min}- und Insulin_{0min}-Wert und der Differenz zwischen dem Glukose_{30min}- und Glukose_{0min}-Wert [71].

2.8.4 Area-under-the-Curve (AUC)

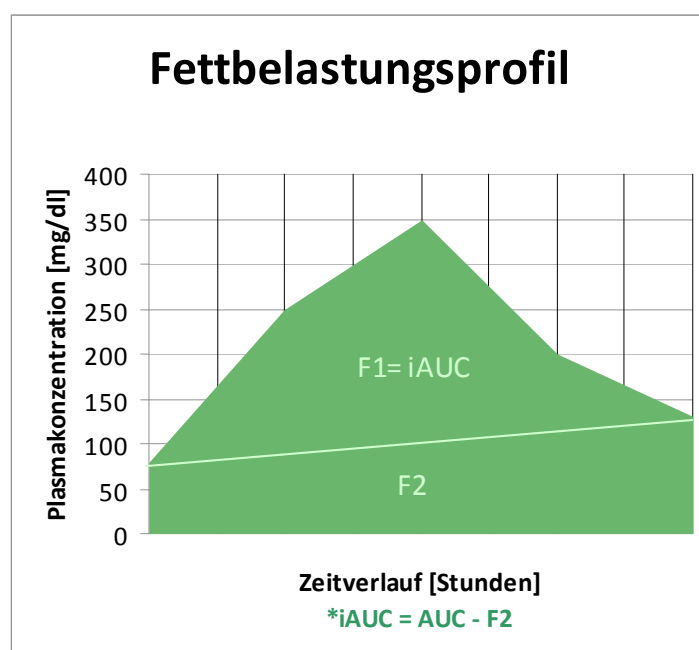
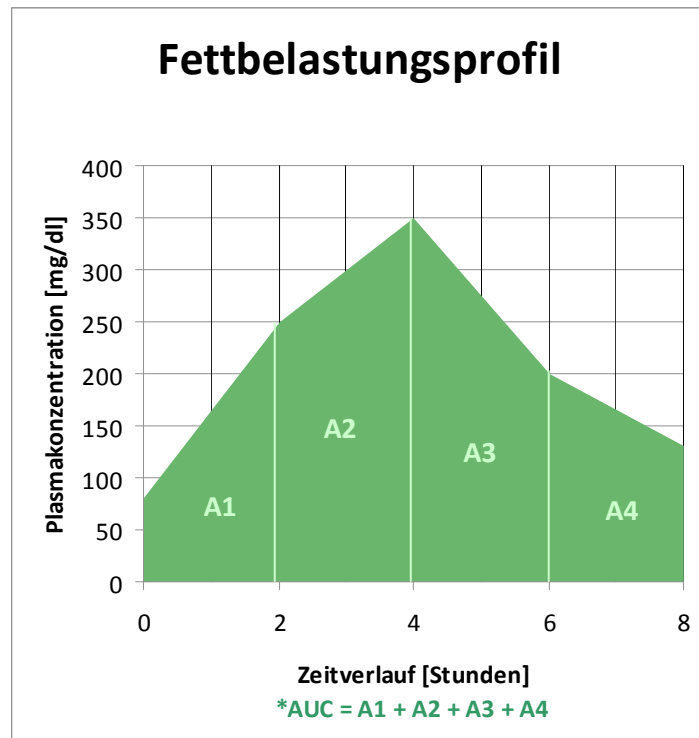
Während der Glukose- und Fettbelastung wurden in unterschiedlichen Zeitintervallen Plasmaspiegel bestimmt, welche auch graphisch in einem Koordinatensystem veranschaulicht werden können.

Um den postprandialen Zustand der einzelnen Belastungen vor und nach Intervention zu quantifizieren, wurden die Flächen unter den Graphen (area-under-the-Curve, AUC) mittels dem Tabellenkalkulationsprogramm EXCEL (Microsoft Office 2007) berechnet (s. Abb. 6). Um auch unabhängig der Nüchternwerte einen

Vergleich zu erheben, wurde zusätzlich die inkrementelle Fläche (iAUC, F1 in Abb. 6) ermittelt.

Die iAUC (incremental area under the curve) ist die Fläche, welche für den Vergleich des postprandialen Zustandes unabhängig der Nüchternwerte aussagekräftig ist.

Abb. 6: Graphische Darstellung des Fettbelastungsprofils im Fettbelastungstest mit AUC und iAUC



2.9 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels der Statistikprogramme IBM SPSS Statistics, Version 17 für Windows und SAS Statistics, Version 9.13 für Windows.

Um zu prüfen, ob die Baseline-Parameter annähernd homogen und identisch verteilt waren, wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet, da es sich um mehr als 2 unverbundene Stichproben (3 Stichproben) handelte. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit (Asymptomatische Signifikanz) $p > 0,05$ gibt es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Baseline-Parameter in den Interventionsgruppen [58, 59].

Zu Beginn der Analyse wurden die zu auswertenden Parameter mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests, welcher dem Kolmogorov-Smirnov-Test für $n < 50$ entspricht, auf Normalverteilung geprüft. Da die einzelnen Parameter größtenteils nicht normalverteilt waren, bzw. die Verteilung nicht bekannt war und es sich um kleine Stichproben handelte, wurden für die statistische Analyse ausschließlich nicht-parametrische Test verwendet [58, 59].

Die statistischen Kenngrößen (Mittelwerte, Standardabweichung, Varianz, Minimum und Maximum) wurden mit Hilfe der explorativen Datenanalyse bzw. der deskriptiven Statistik mit SPSS ermittelt [58, 59].

Die absolute Veränderung der einzelnen Parameter erhielt man durch Subtraktion der Werte nach und vor Intervention.

Die relative Veränderung (=Change), welche die relative Änderung durch die Intervention darstellen soll, wird berechnet aus der Differenz zwischen dem Wert nach Intervention und dem Wert vor Intervention, dividiert durch den Wert vor Intervention. Bei Multiplikation mit 100 erhält man die prozentuale Änderung des Parameters.

Die absolute und die relative Veränderung wurden für alle Parameter mittels SPSS berechnet.

Um zu erfassen, ob sich die Gruppen am Ende der Studie in einem Zielparameter unterschieden, wurde in einem ersten Schritt untersucht, ob nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und BMI ein Unterschied zwischen den Gruppen bestand. Hierzu wurde ein General Linear Model (GLM) unter Verwendung des Statistikprogramms SAS angewendet.

Im Falle, dass sich hierbei ein signifikanter Unterschied zeigte, wurden die Gruppen nochmals einander gegenübergestellt.

Um für zwei nicht-verbundene Stichproben zu prüfen, ob sich die Mittelwerte dieser signifikant unterscheiden, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Hier wurden die Mittelwerte der V4-Werte (nach Intervention) und die prozentualen Änderungen der einzelnen Gruppen mit einander verglichen - zuerst Gruppe 1 mit Gruppe 2 (Placebo - 80mg Telmisartan), danach Gruppe 1 mit Gruppe 3 (Placebo - 160mg Telmisartan) und anschließend Gruppe 2 mit Gruppe 3 (80mg Telmisartan – 160mg Telmisartan). Das Signifikanzniveau α betrug 5%, sodass bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanz) von $p \leq 0,05$ die Nullhypothese verworfen werden kann. Es kann also die Alternativhypothese, dass ein Unterschied besteht, angenommen werden.

Der Wilcoxon-Test wurde für die Auswertung von zwei verbundenen Stichproben herangezogen. Hierbei wurde untersucht, ob sich die Placebo, die 80mg-Telmisartan- bzw. die 160mg Telmisartan-Gruppe durch die Intervention verändert hat (Vergleich von V1-Werten mit V4-Werten innerhalb einer Gruppe).

Die graphische Darstellung wurde mit der Software SPSS Statistics 17 für Windows, sowie dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Office Excell 2007 für Windows durchgeführt.

Die meisten Parameter wurden zum Zeitpunkt V1 und V4 mit Hilfe von Balkendiagrammen dargestellt. Liniendiagramme wurden herangezogen, um die Verläufe der Parameter in den Belastungstests zu veranschaulichen. Die Flächenberechnungen erfolgten mit Excel Microsoft Office 2007 für Windows.

Für alle statischen Auswertungen, zur Anwendung der Programme und für die graphischen Darstellungen wurde auf Statistikbücher zurückgegriffen [58, 59].

Die statistische Auswertung, insbesondere die Analysen mit Verwendung eines GLM wurden in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Renée Stark (Helmholtz Zentrum München) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Baseline-Parameter zum Zeitpunkt der Screeninguntersuchungen vor Beginn der Therapie mit Telmisartan

Um den Einfluss von Telmisartan auf unterschiedliche Parameter des Glukose- und Fettstoffwechsels, sowie auf Parameter der Inflammation untersuchen zu können, wurden drei vergleichbare Gruppen gebildet, die anschließend nach drei unterschiedlichen Therapieschemata behandelt wurden.

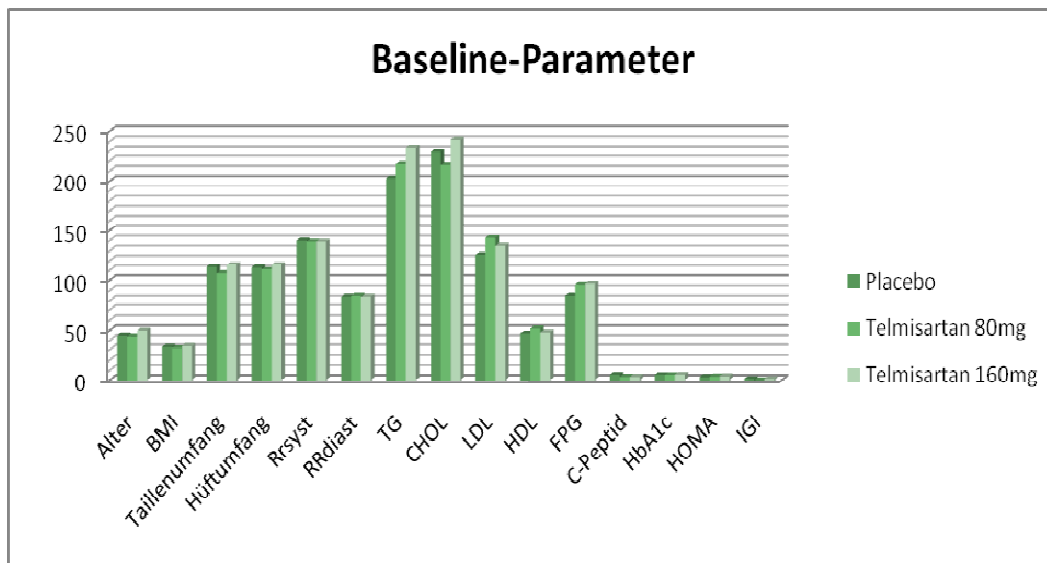
Der Tabelle 9 und der Abbildung 7 können die Mittelwerte der Baseline-Parameter und deren Standardabweichungen zum Zeitpunkt der Screening-Untersuchung vor Interventionsbeginn in den randomisierten Gruppen entnommen werden.

Tab. 9: Mittelwerte der Baseline-Parameter der Studienteilnehmer in den randomisierten Gruppen vor Studienbeginn

Parameter	Mittelwerte +/- SD Gruppe 1: Placebo	Mittelwerte +/- SD Gruppe2: 80mg-low-dose- Telmisartan	Mittelwerte +/- SD Gruppe 3: 160mg- high-dose- Telmisartan	Irrtums- wahrscheinlichkeit P, p-Wert (asymptotische Signifikanz)
Alter [Jahren]	45 +/- 12	44 +/- 14	50 +/- 10	0,314
BMI [kg/m ²]	33 +/- 7	32 +/- 7	34 +/- 6	0,261
Waist-to-hip-ratio (WHR)	1,01 +/- 0,05	0,96 +/- 0,06	0,99 +/- 0,05	0,059
Taillenumfang [cm]	114 +/- 19	107 +/- 16	116 +/- 16	0,118
Hüftumfang [cm]	113 +/- 17	111 +/- 16	116 +/- 16	0,493
RR (systolisch) [mmHg]	140 +/- 10	139 +/- 9	139 +/- 10	0,728
RR (diastolisch) [mmHg]	84 +/- 5	85 +/- 8	84 +/- 5	0,870
Triglyceride [mg/dl]	203 +/- 44	217 +/- 48	234 +/- 65	0,895
Gesamtcholesterin [mg/dl]	229 +/- 53	216 +/- 50	242 +/- 42	0,501
LDL [mg/dl]	126 +/- 35	143 +/- 38	135 +/- 31	0,539
HDL [mg/dl]	47 +/- 15	52 +/- 9	48 +/- 12	0,921
Glukose [mg/dl]	85 +/- 17	96 +/- 16	97 +/- 12	0,049
C-Peptid [μg/l]	5,6 +/- 1,1	3,3 +/- 1,3	3,4 +/- 0,9	0,386
HbA1c [%]	5,4 +/- 0,4	5,2 +/- 1,5	5,6 +/- 0,6	0,515
HOMA	3,05 +/- 2,11	3,67 +/- 2,40	3,91 +/- 1,86	0,342
Insulinogenic-Index	1,34 +/- 0,94	0,14 +/- 2,35	1,26 +/- 1,67	0,022

Daraus wird ersichtlich, dass die Gruppen relativ homogen verteilt sind und sich nicht wesentlich von einander unterscheiden ($p > 0,05$ für alle Parameter außer für die Glukosewerte und den Insulinogenic-Index; Kruskal-Wallis-Test). Die Glukosewerte und der Insulinogenic-Index unterscheiden sich zwischen den Gruppen signifikant ($p < 0,05$). Die Standardabweichungen von den Mittelwerten der nicht-signifikanten Parameter zeigen nahezu identische Größenordnungen innerhalb eines Parameters auf. Bei den Triglyceriden, dem Gesamtcholesterin, dem LDL-Cholesterin und dem Insulinogenic-Index bestehen die größten Schwankungen.

Abb. 7: Graphische Darstellung der Baseline-Parameter in den Therapiegruppen vor Beginn der Intervention



In Tabelle 10 ist die Geschlechterverteilung gezeigt. In allen Behandlungsgruppen überwiegte der Anteil der Männer. Das Ergebnis der APO-E-Phänotypisierung ist in Tabelle 11 aufgeführt. Wie in der Normalbevölkerung war der Phänotyp E3/E3 am häufigsten (50%-68%) gefolgt vom Phänotyp E3/E4 (18%-28%).

Tab. 10: Geschlechterverteilung in den einzelnen Gruppen

Gruppe 1-3	Geschlecht	Häufigkeit	Prozentanteil
Placebo (Gruppe 1)	Weiblich	5	27,8
	männlich	13	72,2
	Gesamt	18	100,0
80mg Telmisartan "low-dose" (Gruppe 2)	Weiblich	7	41,2
	männlich	10	58,8
	Gesamt	17	100,0
160mg Telmisartan "high-dose" (Gruppe 3)	Weiblich	7	36,8
	männlich	12	63,2
	Gesamt	19	100,0

Tab. 11: APO-E-Verteilung in den einzelnen Gruppen

Gruppe 1-3	Phänotyp	Häufigkeit	Prozentanteil
Placebo	E3/E4	5	27,8
	E2/E3	3	16,7
	E3/E3	9	50,0
	E2/E2	1	5,6
	Gesamt	18	100,0
80mg Telmisartan "low-dose"	E3/E4	3	17,6
	E2/E3	2	11,8
	E4/E4	1	5,9
	E3/E3	11	64,7
	Gesamt	17	100,0
160mg Telmisartan "high-dose"	E3/E4	5	26,3
	E2/E3	1	5,3
	E3/E3	13	68,4
	Gesamt	19	100,0

3.2 Effekte der 14-wöchigen Intervention auf Metabolismus und Inflammation durch Placebo und Telmisartan (80mg/160mg)

3.2.1 Allgemeines zur Auswertung

Um die Effekte der 14-wöchigen Therapie mit einem Placebo, 80mg Telmisartan, bzw. 160 mg Telmisartan auf Parameter der Inflammation, sowie auf den Metabolismus zu überprüfen, wurde zum einen die Differenz aus den Vorher- und Nachher-Werten (= absolute Änderung) und die prozentuale Änderung der Parameter (= Change) in den drei Gruppen berechnet.

Zunächst wurde nach Adjustierung für Alter Geschlecht und BMI überprüft, ob zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied besteht (General Linear Model, GLM). Falls hierbei ein Unterschied zu verzeichnen war, wurden die prozentualen Änderungen durch die Intervention nochmals mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test einander gegenübergestellt (Vergleich von Placebo und 80mg Telmisartan, Placebo und 160mg Telmisartan, 80mg und 160mg Telmisartan). Dies konnte nur bei der Auswertung der Blutdruckwerte durchgeführt werden.

Ferner wurden die Mittelwerte vor Intervention mit denen des Zustandes nach Intervention innerhalb der Gruppen verglichen. Hierbei wurden die Werte vor Intervention mit denen nach Intervention auf signifikante Veränderungen mittels des Wilcoxon-Tests untersucht.

Im Rahmen der Stoffwechselbelastungstests wurden die AUC, die iAUC und die Differenz aus AUC und iAUC aus den Serum- und Plasmawerten der einzelnen Zeitintervalle berechnet und ebenfalls einander gegenüber gestellt.

Im folgenden Abschnitt werden zuerst die Ergebnisse der Blutdruckwerte, danach die des primären Endpunkts IL-6, des Glukosemetabolismus und zuletzt die des Fettstoffwechsels dargestellt.

Die Auswertung erfolgte bei allen Parametern getrennt nach der jeweiligen Randomisierung.

3.2.2 Systolischer und diastolischer Blutdruck

In Bezug auf die systolischen Blutdruckwerte ließ sich ein absoluter sowie relativer Unterschied zwischen den Gruppen durch die Intervention mit Telmisartan erkennen ($p < 0,05$). Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der diastolischen Blutdruckwerte ($p > 0,05$) (Tab. 12).

Tab. 12: Ergebnisse bezüglich der Veränderungen der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte aus dem Vergleich der Gruppen mittels GLM

Parameter	p-Wert
ΔRRsyst	0,0391
Change RRsyst	0,0230
ΔRRdiast	0,1139
Change RRdiast	0,1083

* Δ = absolute Veränderung, Differenz aus Vorher- und Nachherwerten

Beim Vergleich der Placebo-Gruppe (Gruppe 1) mit der 80 mg-Telmisartan-Gruppe (Gruppe 2) zeigt sich weder bei den absoluten systolischen, noch bei den absoluten diastolischen RR-Werten eine signifikante Änderung ($p=0,184$ bzw. $p=0,287$; Mann-Whitney-U-Test). Auch in Bezug auf die relative Veränderung lässt sich keine Änderung nachweisen ($p=0,103$, bzw. $0,118$; Mann-Whitney-U-Test) (Tab. 13).

Wenn man Gruppe 1 (Placebo) mit Gruppe 3 (160 mg Telmisartan) vergleicht, kann man eine Änderung in den absoluten systolischen und diastolischen RR-Werten, sowie in den prozentualen Änderungen (Change) nachweisen ($p<0,05$; Mann-Whitney-U-Test) (Tab. 13).

Anders verhält es sich im Vergleich der beiden Interventionsgruppen mit Telmisartan (Tab. 13). Hierbei ist der Unterschied weder bei den absoluten Werten noch bei den relativen Werten signifikant darstellbar ($p>0,05$; Mann-Whitney-U-Test).

Tab. 13: Effekte auf systolische und diastolische Blutdruckwerte durch die Intervention – gegenseitiger Vergleich der Gruppen

Parameter	Vergleich Gruppe1/Gruppe 2	Vergleich Gruppe1/Gruppe3	Vergleich Gruppe 2/Gruppe3
p-Wert RRsyst V4	0,184	0,019	0,138
p-Wert ΔRRsyst	0,103	0,002	0,081
p-Wert RRdiast V4	0,287	0,019	0,138
p-Wert ΔRRdiast	0,118	0,011	0,616

V4=Vistiti 4, Werte nach Intervention; Δ =prozentuale, relative Veränderung durch die Intervention

Die systolischen RR-Werte haben sich durch die Intervention in allen Gruppen signifikant verändert ($p<0,05$; Wilcoxon-Test). Die Veränderung ist am geringsten (-7,13%) in der Placebo-Gruppe und am größten in der Interventionsgruppe mit 160mg Telmisartan (-12,77%) (Tab. 14).

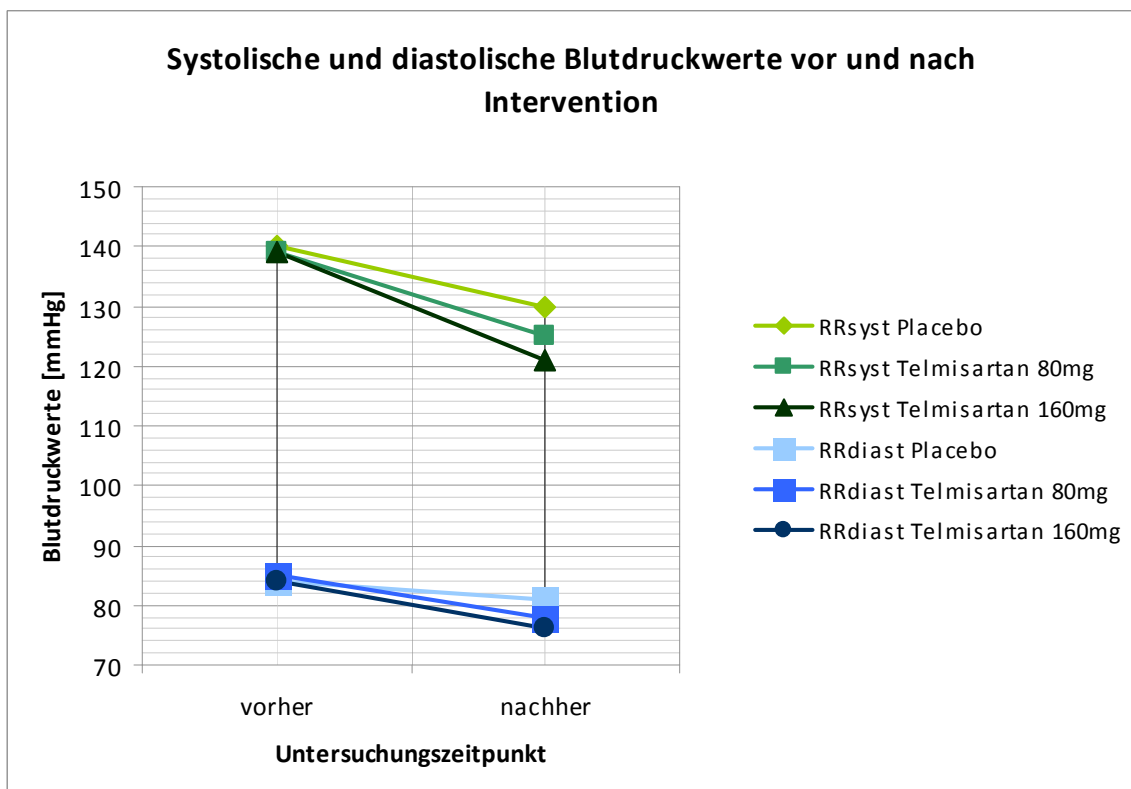
Die diastolischen RR-Werte zeigen ausschließlich eine signifikante Änderung in den Interventionsgruppen mit 80 mg Telmisartan um -6,73% ($p=0,01$; Wilcoxon-Test) und mit Telmisartan 160 mg um -8,69% ($p=0,002$; Wilcoxon-Test) (Tab. 14).

Tab. 14: Effekte auf systolische und diastolische Blutdruckwerte durch die Intervention innerhalb der einzelnen Gruppen

Parameter	Mittelwerte +/- SD (Minimum/Maximum) Gruppe 1: Placebo	Mittelwerte +/- SD (Minimum/Maximum) Gruppe 2: „80mg-low- dose-Telmisartan“	Mittelwerte +/- SD (Minimum/Maximum) Gruppe 3: „160 mg- high-dose-Telmisartan“
RRsyst-V1[mmHg]	140+/-10 (118/160)	139+/-9 (120/159)	139+/-11 (113/160)
RRsyst-V4 [mmHg]	130+/-12 (155/115)	125+/-7 (115/139)	121+/-11 (100/150)
Δ RRsyst. [%] *	-7,13%	-9,71%	-12,77%
p-Wert Δ RRsyst	0,001	0,001 (0.000)	0,001 (0,000)
RRdiast-V1[mmHg]	84+/-5 (80/91)	85+/-8 (70/100)	84+/-5 (80/94)
RRdiast-V4 [mmHg]	81+/-5 (75/90)	78+/-4 (67/82)	76+/-6 (63/90)
Δ RRdiast [%]	-2,7%	-6,73%	-8,69%
p-Wert Δ RRdiast *	0,68	0,01	0,002

* Δ =prozentuale Veränderung, Change

Abb. 8: Systolische und diastolische Blutdruckwerte vor und nach Intervention



3.2.3 Inflammationsparameter

Die Konzentration des Inflammationsparameters IL-6 ließ sich nicht durch die Intervention mit Telmisartan beeinflussen ($p > 0,05$) (Tab. 15). Es war weder ein Unterschied in den absoluten noch in den relativen Veränderungen zwischen den einzelnen Gruppen zu eruieren.

Tab. 15: Ergebnisse bezüglich des Inflammationsparameters IL-6 aus dem Vergleich der Gruppen mittels GLM

Parameter	p-Wert
Δ IL-6 *	0,9048
Prozentuale Änderung IL-6	0,8901

* Δ = absolute Veränderung, Differenz aus Vorher- und Nachherwerten,.

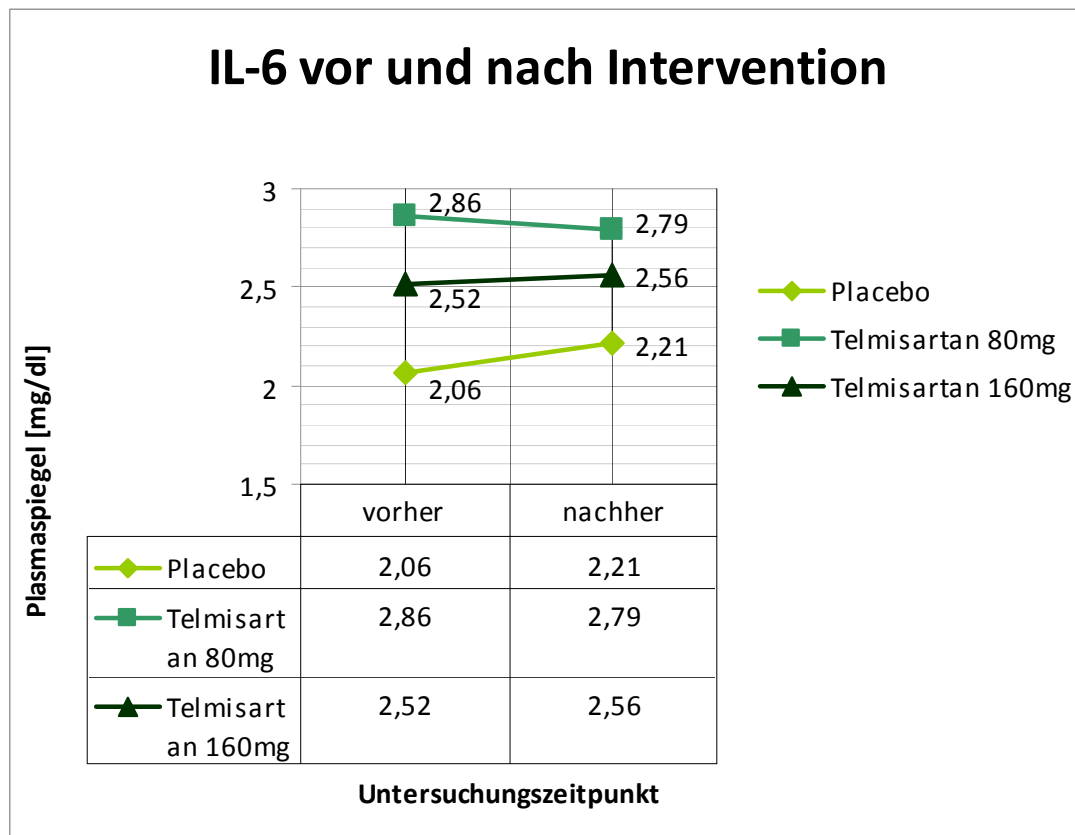
Wie man auch der Graphik (Abb. 9) entnehmen kann, zeigt sich nur in der Interventionsgruppe mit 80 mg Telmisartan eine nicht-signifikante Senkung des IL-6 Spiegels (-2,45%, $p = 0,307$). In der Interventionsgruppe mit 160 mg Telmisartan blieb der IL-6-Spiegel nahezu konstant und in der Placebogruppe stieg der Wert um 7,28% an. Zwischen den Gruppen ($p > 0,05$; Wilcoxon-Test) konnte keine signifikante Änderung festgestellt werden (Tab. 16).

Tab. 16: Effekte auf die IL-6-Spiegel durch die Intervention - Vergleich innerhalb der einzelnen Gruppen

Parameter	Mittelwerte +/- SD Gruppe 1: Placebo	Mittelwerte +/- SD Gruppe 2: „80mg-low-dose-Telmisartan“	Mittelwerte +/- SD Gruppe 3: „160 mg-high-dose-Telmisartan“
IL-6 V1	2,06 +/- 1,66	2,86 +/- 2,45	2,52 +/- 1,86
IL-6 V4	2,21 +/- 1,72	2,79 +/- 2,66	2,56 +/- 2,14
* Δ IL-6 [%]	7,28%	-2,45%	1,58%
p-Wert Δ IL-6	0,435	0,307	0,647

* Δ = relative Änderung in %

Abb. 9: IL-6-Spiegel vor und nach Intervention



3.2.4 Parameter des Glukosemetabolismus

Die Parameter des Glukosestoffwechsels ließen sich nicht durch die Intervention mit Telmisartan beeinflussen ($p > 0,05$). Zwischen den einzelnen Gruppen fand sich kein signifikanter Unterschied (Tab. 17).

Tab. 17: Parameter des Glukosestoffwechsels (Vergleich der verschiedenen Interventionsgruppen mit GLM)

Parameter	p-Wert
Δ Glukose0	0,4547
Change Glukose0	0,4192
Δ Glukose120	0,0778
Change Glukose120	0,2537
Δ Insulin30	0,6749
Change Insulin30	0,6532
Δ HbA1c	0,8257
Change HbA1c	0,8336
Δ HOMA	0,3253
Change HOMA	0,4225
Δ IGI	0,9736
Change IGI	0,3494
Δ AUC _{Glukose}	0,6177
Change AUC _{Glukose}	0,5629
Δ iAUC _{Glukose}	0,2868
Change iAUC _{Glukose}	0,3364

* Δ = absolute Veränderung, Differenz aus Vorher- und Nachher-Werten; Change= relative, prozentuale Veränderung, 0=nüchtern, 120=nach 120min nach Glukosebelastung, 30=30min nach Glukosebelastung

In Bezug auf den Glukosemetabolismus wurden während des oralen Glukosetoleranztests die in Tabelle 18 aufgelisteten Parameter erhoben. Auch innerhalb der Gruppen konnten weder bei den Nüchternglukosewerten, noch bei den 2h-Glukosewerten des oralen Glukosetoleranztests, den Insulinwerten vor sowie 30 Minuten nach Beginn der Belastung, bei den C-Peptid-Spiegeln und den HbA1c-Werten signifikante Veränderungen beobachtet werden ($p > 0,05$; Wilcoxon-Test) (Tab. 18, Abb. 10, 11). Auch der errechnete HOMA- und Insulinogenic-Index zeigten keine Veränderungen ($p > 0,05$; Wilcoxon-Test).

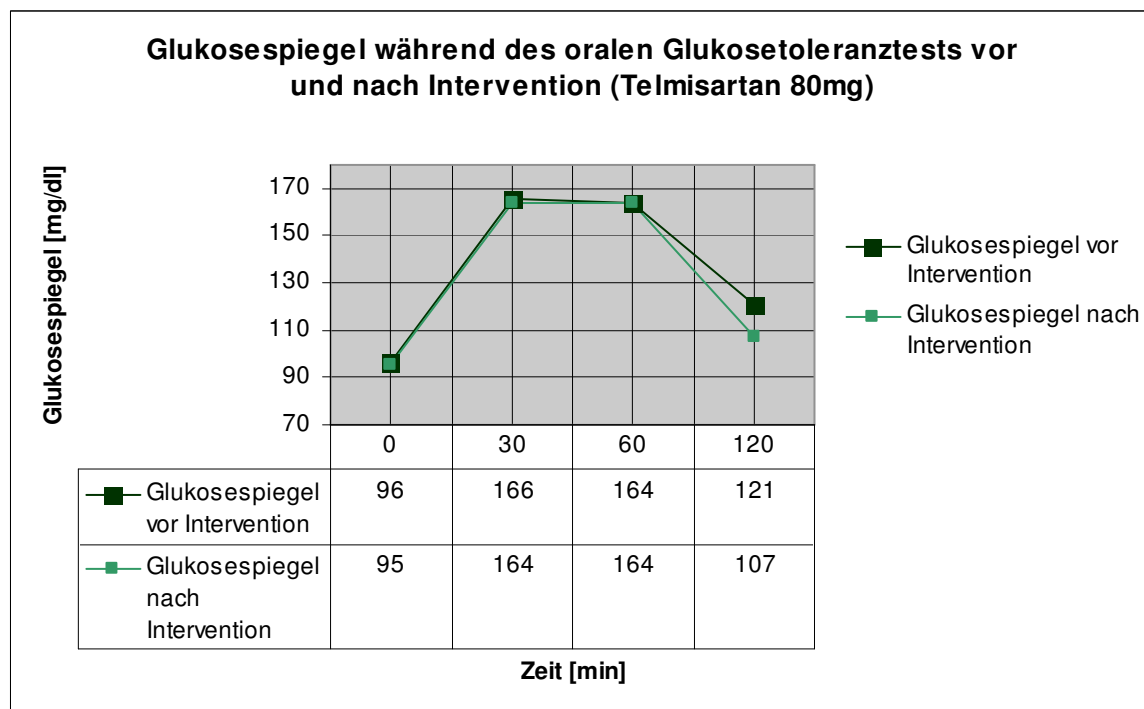
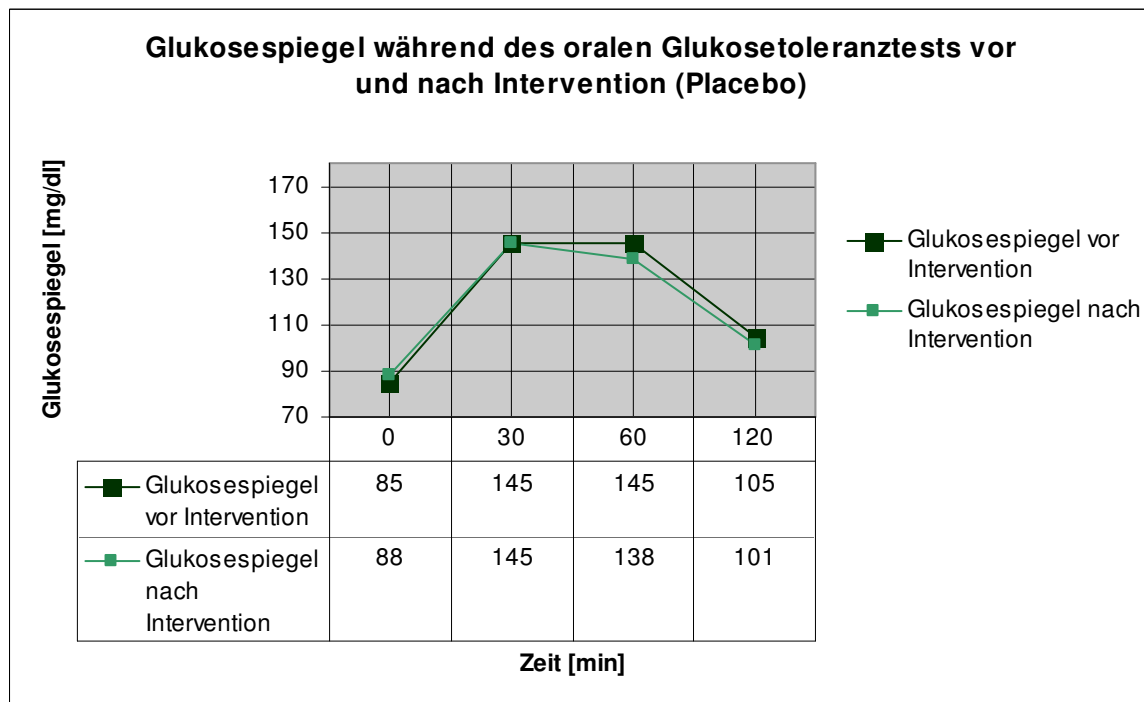
Die aus dem Zeitverlauf des oralen Glukosetoleranztests berechneten AUC und iAUC haben keine signifikanten Veränderungen in den absoluten Werten von Glukose und Insulin erkennen lassen ($p > 0,05$, Wilcoxon-Test). Auch im graphischen Verlauf ergaben sich keine veränderten Profile während der Belastung (Abb. 12).

Tab. 18: Effekte auf den Glukosemetabolismus durch die Intervention – Vergleich innerhalb der einzelnen Gruppen

Parameter	Mittelwerte +/- SD Gruppe 1: Placebo	Mittelwerte +/- SD Gruppe2: 80mg-low-dose-Telmisartan	Mittelwerte +/- SD Gruppe 3: 160 mg-high-dose-Telmisartan
Glukose 0 V1 [mg/dl]	84,72+/-17,15	96,06+/-16,05	96,61 +/-11,89
Glukose 0 V4 [mg/dl]	88,11+/-11,92	94,65+/-12,72	96,47 +/-15,36
ΔGlukose 0 [%]	4,00%	-1,49%	-0,14%
p-Wert ΔGlukose0	0,308	0,740	0,409
Glukose 120 V1 [mg/dl]	105,44+/-35,36	121,41+/-51,14	105,28+/-30,0
Glukose 120 V4 [mg/dl]	101,17+/-22,26	107,31+/-34,27	109,89+/-36,59
ΔGlukose 120 [%]	-4,05%	-9,20%	4,38%
p-Wert ΔGlukose120	0,556	0,093	0,478
Insulin 0 V1 [μU/ml]	13,98+/-8,76	15,59+/-9,94	15,55+/-7,31
Insulin 0V4 [μU/ml]	13,91+/-9,34	15,82+/-10,36	19,384+/-19,97
ΔInsulin 0 [%]	-0,5%	1,56%	24,65%
p-Wert ΔInsulin0	0,845	0,723	0,673
Insulin 30 V1 [μU/ml]	88,33+/-57,60	63,74+/-44,32	94,45+/-55,43
Insulin 30 V4 [μU/ml]	92,03+/-71,90	70,34+/-53,78	88,24+/-61,28
ΔInsulin 30 [%]	4,19%	10,35%	-6,57%
p-Wert ΔInsulin30	0,931	0,394	0,554
AUC Gluk V1	255,38+/-69,41	291,34+/-72,86	287,6+/-47,87
AUC Gluk V4	249,07+/-44,78	283,85+/-62,91	282,68+/-60,88
ΔAUC Gluk [%]	-2,60%	-2,57%	-1,71%
p-Wert ΔAUC Gluk	0,845	0,605	0,913
iAUC Gluk V1	88,93+/-40,08	103,93+/-49,64	101,82+/-33,96
iAUC Gluk V4	78,01+/-32,28	101,14+/-50,88	90,51+/-41,81
ΔiAUC [%]	-12,28%	-2,68%	-11,11%
p-Wert ΔiAUC Gluk	0,446	0,379	0,207
C-Peptid V1 [ng/ml]	5,57+/-10,99	3,32+/-1,27	3,38+/-0,95
C-peptid V4 [ng/ml]	3,12+/-1,42	3,48+/-1,70	3,78+/-2,00
ΔC-Peptid [%]	-43,99%	4,82%	11,83%
p-Wert ΔC-Peptid	0,900	0,379	0,794
HbA1c V1 [%]	5,35+/-0,45	5,19+/-1,43	6,63+/-0,62
HbA1c V4 [%]	5,41+/-0,44	5,53+/-0,74	5,62+/-0,51
ΔHbA1c [%]	1,12%	6,55%	-15,23%
p-Wert ΔHbA1c	0,353	0,571	0,962
IGI V1	1,34+/-0,94	0,14+/-2,35	1,26+/-1,67
IGI V4	1,33+/-2,11	0,96+/-1,06	0,57+/-3,80
ΔIGI [%]	-0,74%	585,71%	-54,76%
p-Wert ΔIGI	0,811	0,650	0,717
HOMA V1	3,05+/-2,11	3,67+/-2,39	3,91+/-1,856
HOMA V4	3,12+/-2,33	3,81+/-2,68	4,73+/-5,02
ΔHOMA [%]	2,29%	3,82%	20,97%
p-Wert ΔHOMA	0,948	0,981	0,586

*Δ=prozentuale Veränderung, Change

Abb. 10: Glukosespiegel während des oralen Glukosetoleranztests vor und nach Intervention



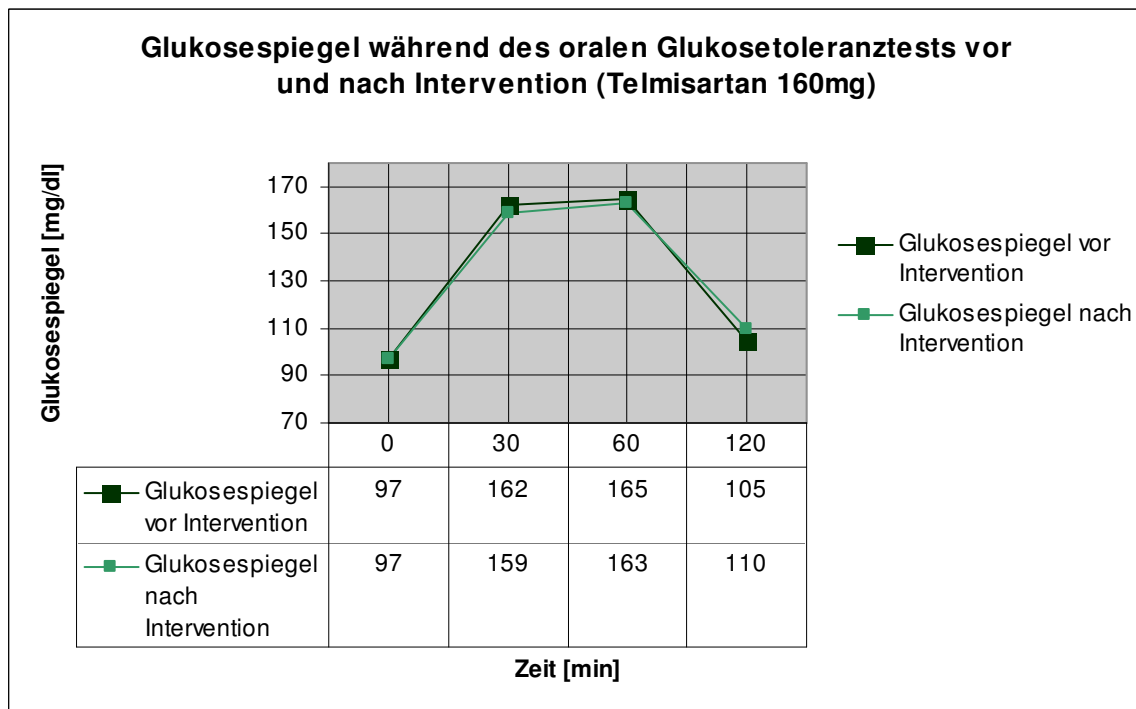
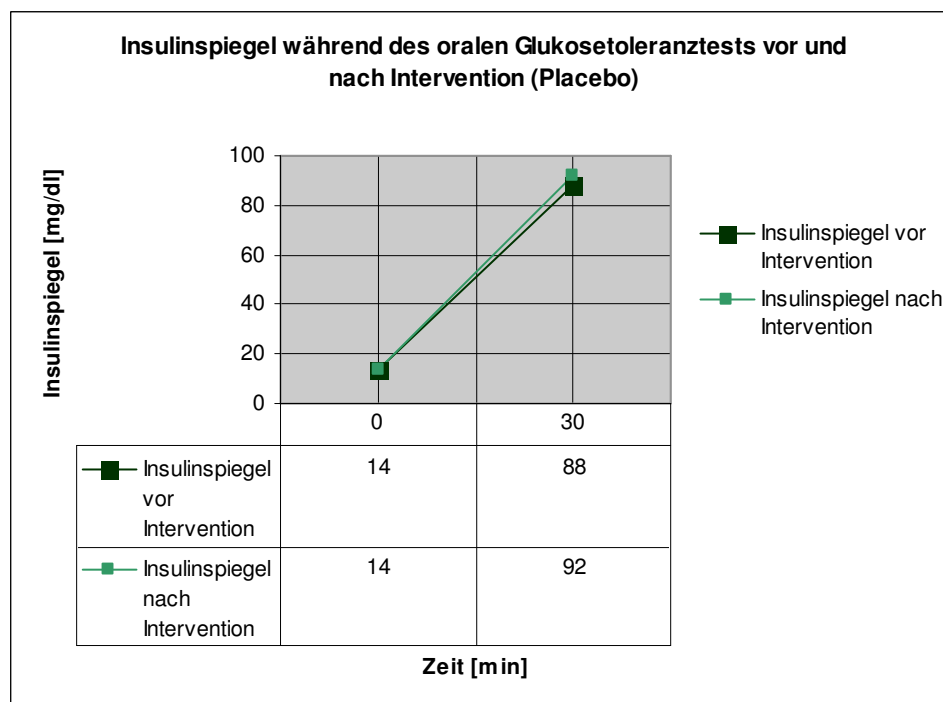
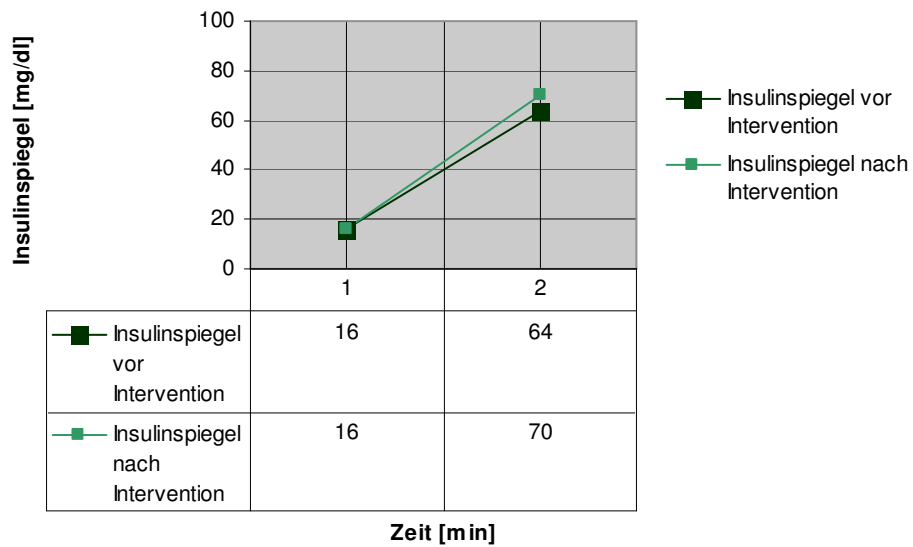


Abb. 11: Nüchtern-Insulinwerte und Insulinwerte 30 Minuten nach Glukosebelastung während des oralen Glukosetoleranztests vor und nach Intervention



Insulinspiegel während des oralen Glukosetoleranztests vor und nach Intervention (Telmisartan 80mg)



Insulinspiegel während des oralen Glukosetoleranztests vor und nach Intervention (Telmisartan 160mg)

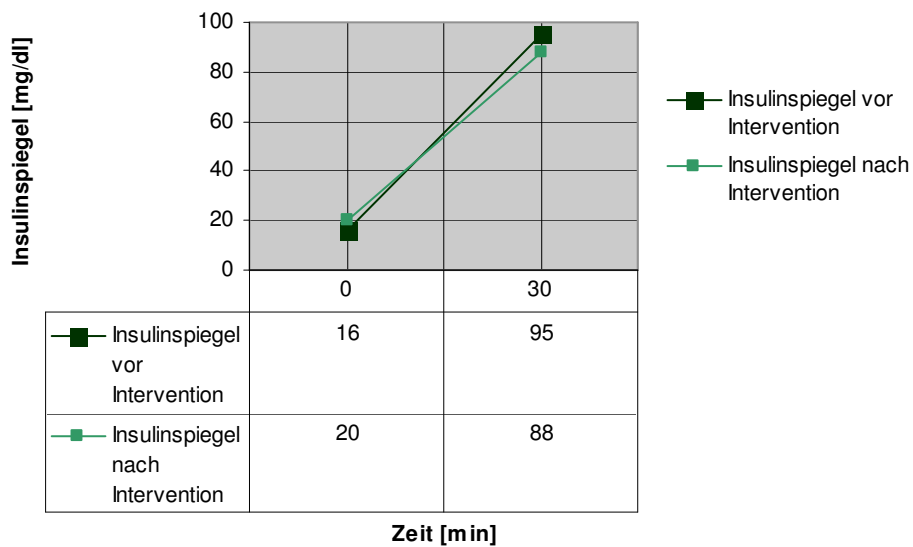
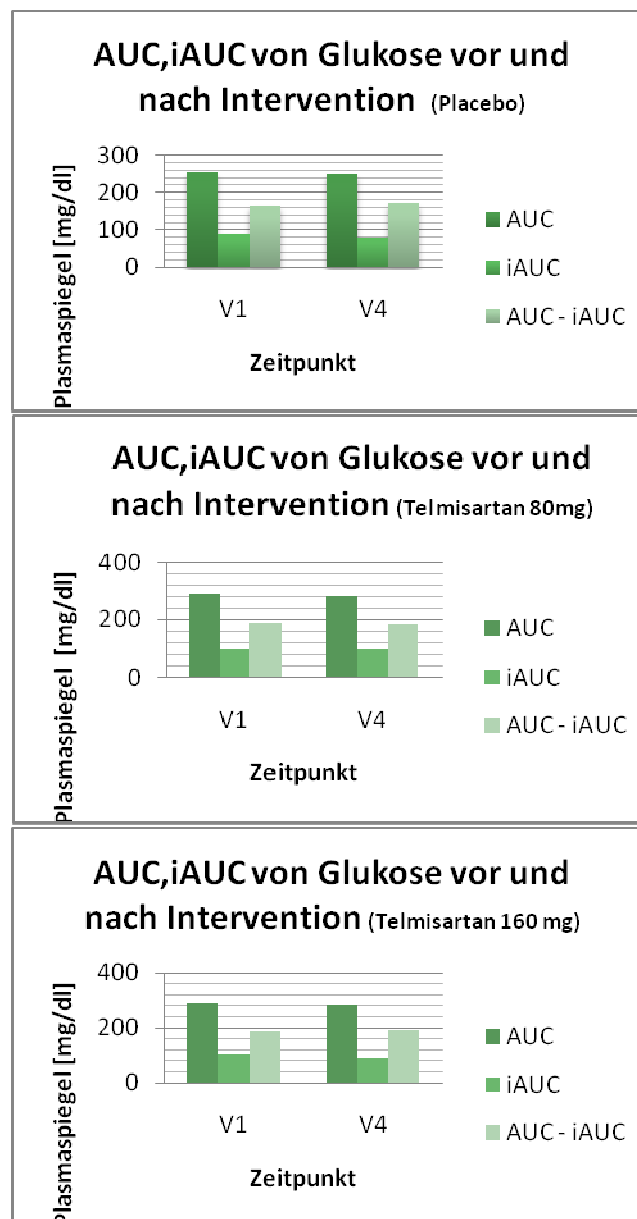


Abb. 12: AUC und iAUC des Glukoseprofils während des oralen Glukosetoleranztests vor und nach Intervention in den 3 verschiedenen Interventionsgruppen



*V1= Visit 1, vor Intervention; V4=Visit 4, nach Intervention

3.2.5 Parameter des Lipidmetabolismus

Auch der Lipidmetabolismus konnte durch die Intervention mit Telmisartan nicht positiv beeinflusst werden ($p > 0,05$; GLM). Es war kein Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen zu eruieren (Tab. 19). In Bezug auf die LDL-Plasmaspiegel zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$; GLM). Dieser verlor sich jedoch nach Altersadjustierung ($p = 0,0507$; $p > 0,05$; GLM). In Abbildung 13 sind die Lipidveränderungen graphisch dargestellt.

Tab. 19: Ergebnisse des Lipidmetabolismus aus dem Vergleich der Gruppen mittels GLM

Parameter	p-Wert
ΔTG	0,4015
Change TG	0,3978
ΔCHOLges.	0,2483
Change CHOLges.	0,2492
ΔLDL	0,0455
Change LDL	0,0919
ΔHDL	0,1807
Change HDL	0,3939
ΔVLDL-TG	0,3133
Change VLDL-TG	0,2265
ΔVLDL-CHOL	0,7840
Change VLDL-CHOL	0,8042
ΔAUC-TG	0,2388
Change AUC-TG	0,3487
ΔiAUC-TG	0,7197
Change iAUC-TG	0,4796
ΔAUCVLDL-TG	0,4116
Change AUCVLDL-TG	0,5285
ΔAUCiVLDL-TG	0,7197
Change AUCiVLDL-TG	0,4796

*Δ= absolute Veränderung, Differenz aus Vorher- und Nachher-Werten; Change=prozentuale Veränderung

Um die Veränderung des Lipidmetabolismus zu untersuchen wurde wie unter 2.5 beschrieben eine orale Fettbelastung vor und nach Intervention durchgeführt. In Tabelle 20 sind die Mittelwerte (\pm SD) zum Zeitpunkt vor und nach Intervention aufgelistet. U.a. werden auch die daraus errechneten prozentualen Änderungen und die Signifikanz aufgezeigt.

Es lässt sich in keiner der Gruppen eine Veränderung bei den Triglyceriden, dem Gesamtcholesterin, dem HDL- oder dem VLDL-Cholesterin, der AUC der Triglyceride

und der AUC der VLDL-Triglyceride erkennen ($p > 0,05$; Wilcoxon-Test). Bei Betrachtung der absoluten Werte und der prozentualen Änderung der Triglyceride fällt aber auf, dass sich die Spiegel in allen Gruppen durch die Intervention reduzieren lassen, wobei die Senkung in der Placebo-Gruppe mit -3,64% am geringsten ist, in der Telmisartan-80mg-Gruppe -5,98% beträgt und in der 160mg Telmisartan-Gruppe mit -6,74% sich am größten darbietet.

Auch bei den VLDL-Cholesterin-Werten und den AUC-VLDL-Triglycerid-Werten lässt sich in allen drei Gruppen eine nicht-signifikante Reduktion erkennen.

In Gruppe 3 (160mg Telmisartan) steigt das LDL-Cholesterin signifikant um 13,61 % an ($p = 0,037$; Wilcoxon-Test) und der Spiegel an VLDL-Triglyceriden sinkt in dieser Interventionsgruppe signifikant um -16,35% ($p = 0,041$; Wilcoxon-Test).

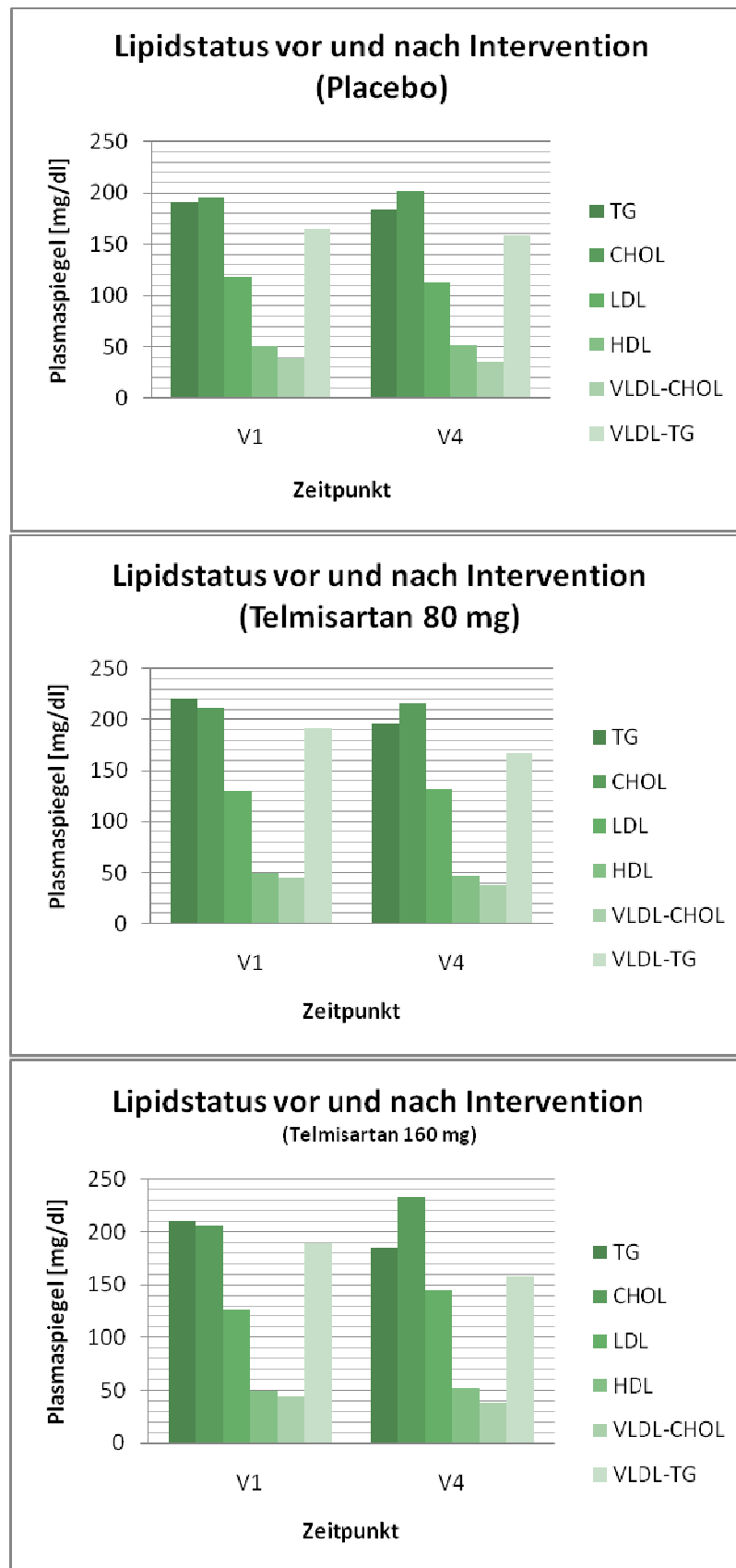
In Gruppe 2 (80mg Telmisartan) ist eine signifikante Erhöhung der iAUC der Triglyceride um 7,1% zu verzeichnen ($p = 0,019$, Wilcoxon-Test).

Tab. 20: Effekte auf den Lipidmetabolismus durch die Intervention - Vergleich innerhalb der einzelnen Gruppen

Parameter	Mittelwerte +/- SD Gruppe 1: Placebo	Mittelwerte +/- SD Gruppe 2: „80mg-low-dose-Telmisartan“	Mittelwerte +/- SD Gruppe 3: „160 mg-high-dose-Telmisartan“
TG V1 [mg/dl]	191,33+/-46,38	221,06+/-95,25	210,11+/-82,39
TG V4 [mg/dl]	183,67+/-57,35	195,57+/-69,05	184,72+/-53,30
Δ TG [%]	-3,64%	-5,98%	-6,74%
p-Wert Δ TG	0,316	0,638	0,157
CHOL V1 [mg/dl]	195,39+/-40,29	211,88+/-38,36	206,06+/-42,10
CHOL V4 [mg/dl]	201,06+/-35,56	216,07+/-31,92	233,22+/-47,71
Δ CHOL [%]	2,90%	1,98%	13,18%
p-Wert Δ CHOL	0,740	0,530	0,080
LDL V1 [mg/dl]	117,78+/-32,23	129,76+/-34,12	127,44+/-35,45
LDL V4 [mg/dl]	113,28+/-33,29	131,71+/-22,23	144,78+/-14,49
Δ LDL [%]	-3,01%	3,81%	13,61%
p-Wert Δ LDL	0,195	0,506	0,037
HDL V1 [mg/dl]	50,67+/-12,03	49,29+/-8,21	49,89+/-13,07
HDL V4 [mg/dl]	52,00+/-15,11	47,29+/-6,84	51,72+/-15,46
Δ HDL [%]	2,62%	-4,06%	3,67%
p-Wert Δ HDL	0,347	0,552	0,110
VLDL-Chol V1 [mg/dl]	38,72+/-15,56	44,76+/-21,22	44,06+/-24,57
VLDL-Chol V4 [mg/dl]	35,78+/-13,96	37,50+/-17,99	38,22+/-18,81
ΔVLDL-Chol [%]	-3,28%	-16,22%	-13,25%
p-Wert ΔVLDL-Chol	0,232	0,124	0,191
VLDL-TG V1 [mg/dl]	164,89+/-51,23	191,71+/-95,43	189,50+/-79,56
VLDL-TG V4 [mg/dl]	158,61+/-60,14	167,86+/-71,34	158,33+/-56,97
ΔVLDL-TG [%]	-3,81%	-12,44%	-16,35%
p-Wert ΔVLDL-TG	0,446	0,510	0,041
AUC TG V1 [mg/dl]	1971,56+/-470,14	2138,06+/-738,19	2477,67+/-954,77
AUC TG V4 [mg/dl]	1926,78+/-553,69	2188,00+/-997,05	2278,89+/-778,86
Δ AUC TG [%]	-1,23%	1,6%	-4,39%
p-Wert Δ AUC TG	0,744	0,470	0,170
iAUC TG V1 [mg/dl]	514,67+/-270,89	578,76+/-508,44	834,56+/-434,57
iAUC TG V4 [mg/dl]	402,56+/-448,61	807,43+/-612,50	841,56+/-440,38
Δ iAUC TG [%]	-5,38%	7,1%	1,62%
p-Wert Δ iAUC TG	0,679	0,019	0,983
AUC VLDLTG V1 [mg/dl]	1747,00+/-518,90	2096,47+/-786,71	2289,72+/-933,38
AUC VLDLTG V4 [mg/dl]	1675,39+/-545,65	2038,21+/-973,99	2106,56+/-764,20
Δ AUC VLDLTG [%]	-2,52%	-0,02%	-4,03%
p-Wert Δ AUC VLDLTG	0,711	0,683	0,157
iAUC VLDLTG V1 [mg/dl]	498,11+/-253,08	678,59+/-533,150	834,17+/-436,76
iAUC VLDLTG V4 [mg/dl]	458,28+/-270,63	861,07+/-607,19	863,44+/-449,15
Δ iAUC VLDL TG [%]	-9,1%	8,3%	4,35%
p-Wert Δ iAUC VLDL TG	0,983	0,124	0,472

*Δ=prozentuale Veränderung, Change

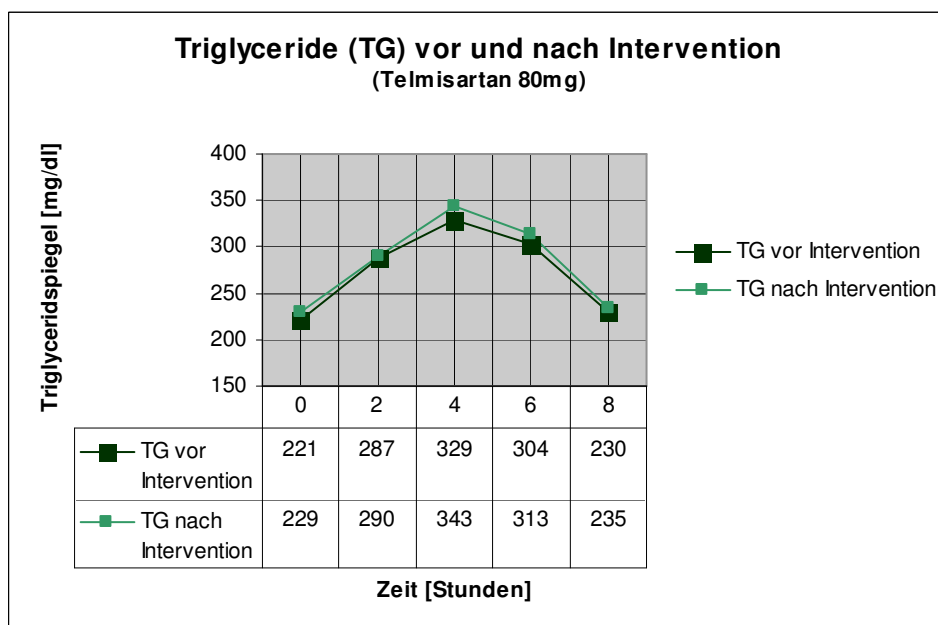
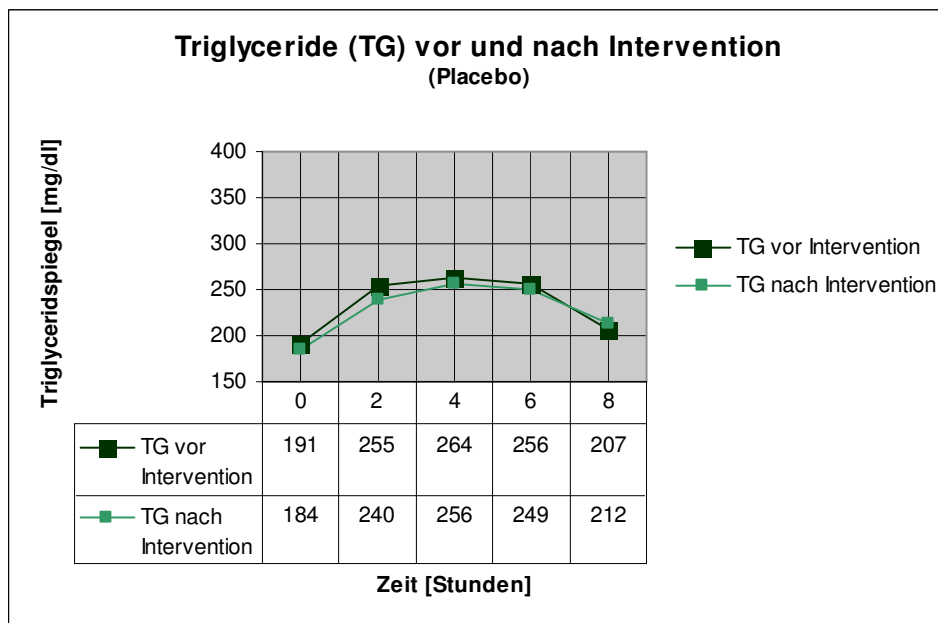
Abb. 13: Lipidstatus vor und nach Intervention



*V1= Visit 1, vor Intervention; V4=Visit 4, nach Intervention

In den folgenden Abbildungen 14 und 15 werden die Verläufe der Triglyceride und der VLDL-Triglyceride aus der Fettbelastung dargestellt. Für beide Parameter kommt es zu keiner signifikanten Veränderung (weder unter Placebo, noch unter Telmisartan 80 mg/d oder Telmisartan 160 mg/d).

Abb. 14: Triglyceridspiegel während der Fettbelastung vor und nach Intervention



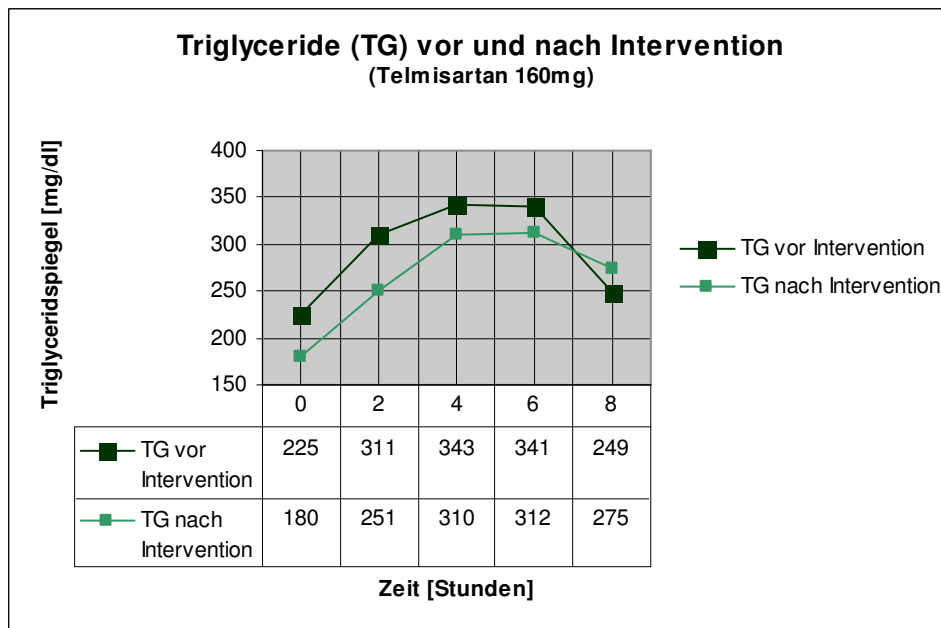
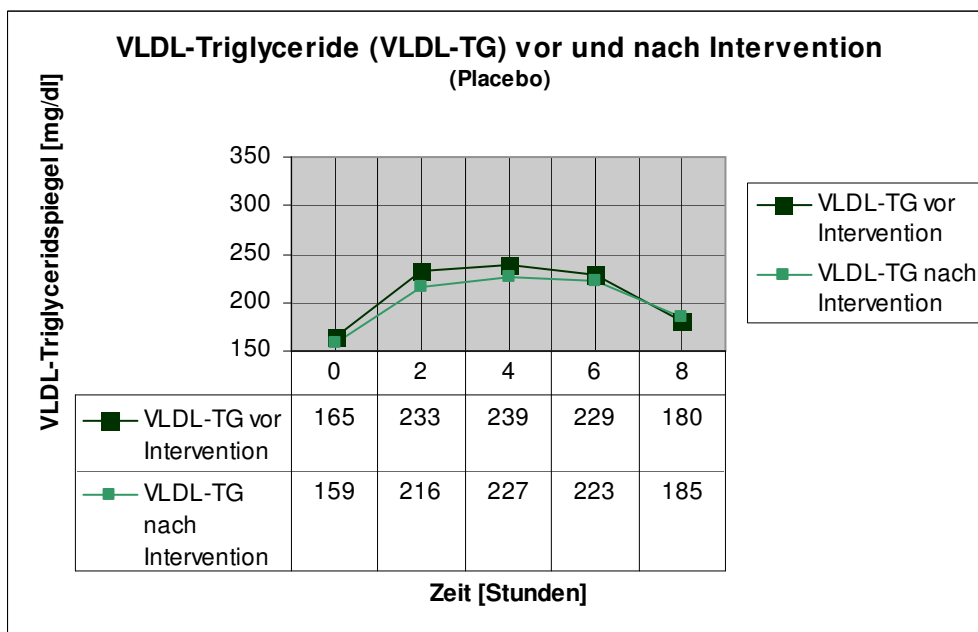
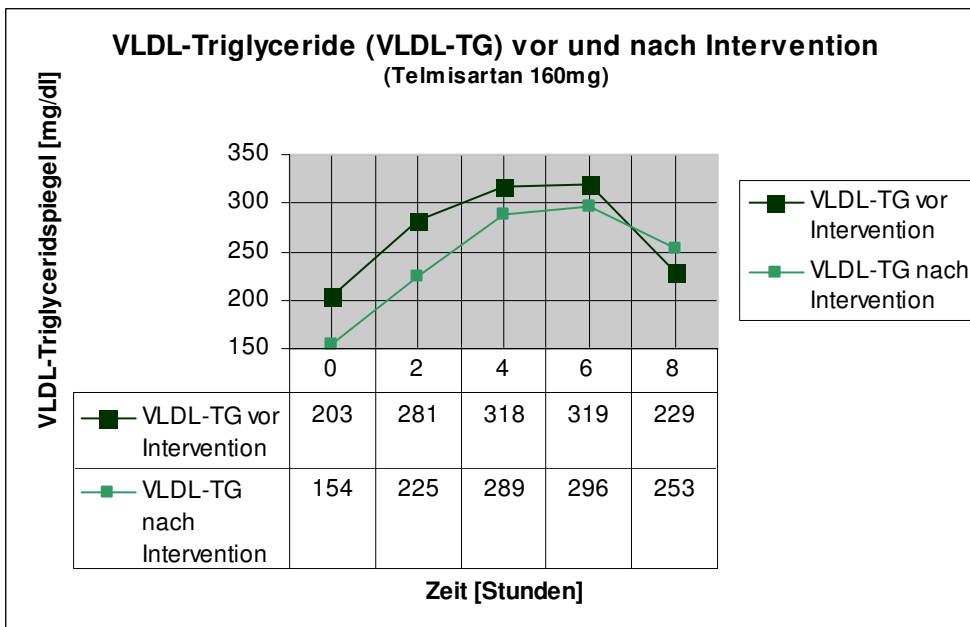
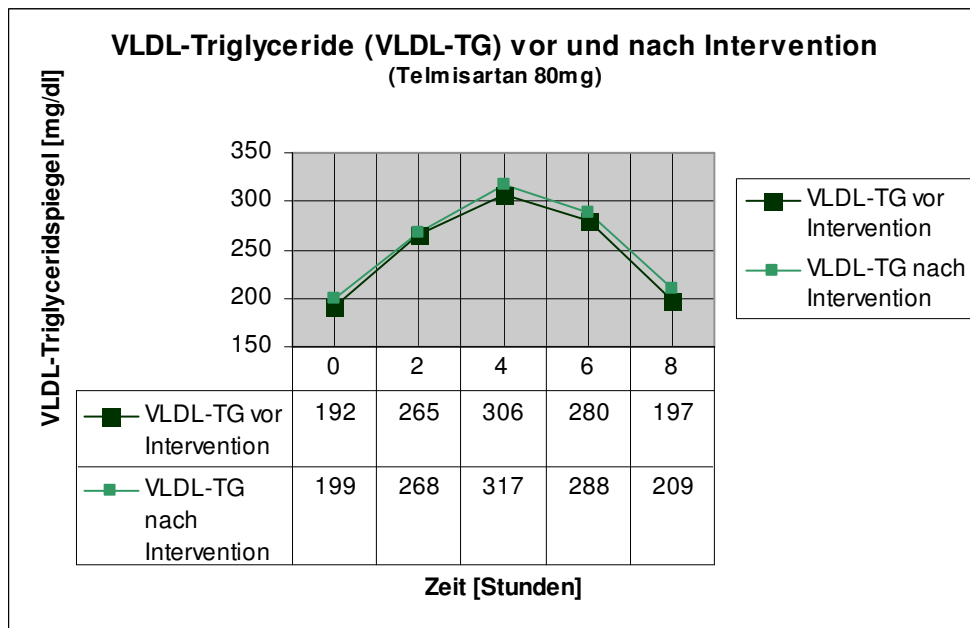


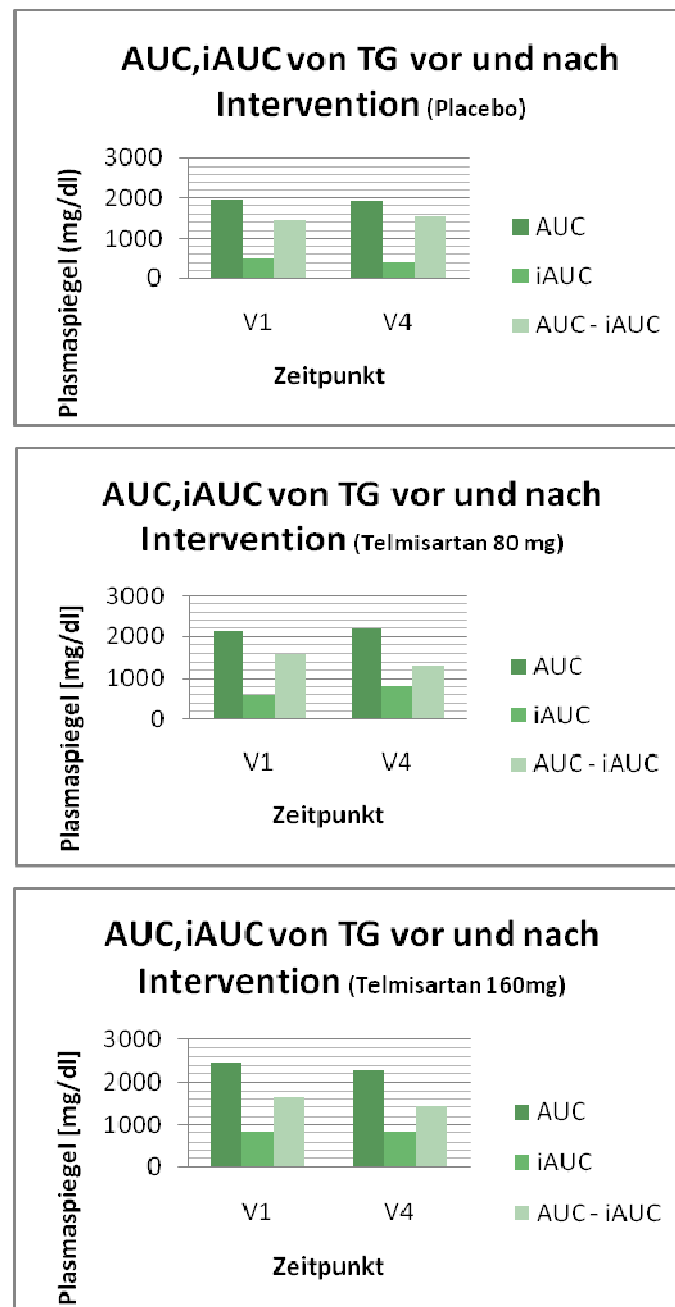
Abb. 15: VLDL-Triglyceridspiegel während der Fettbelastung vor und nach Intervention





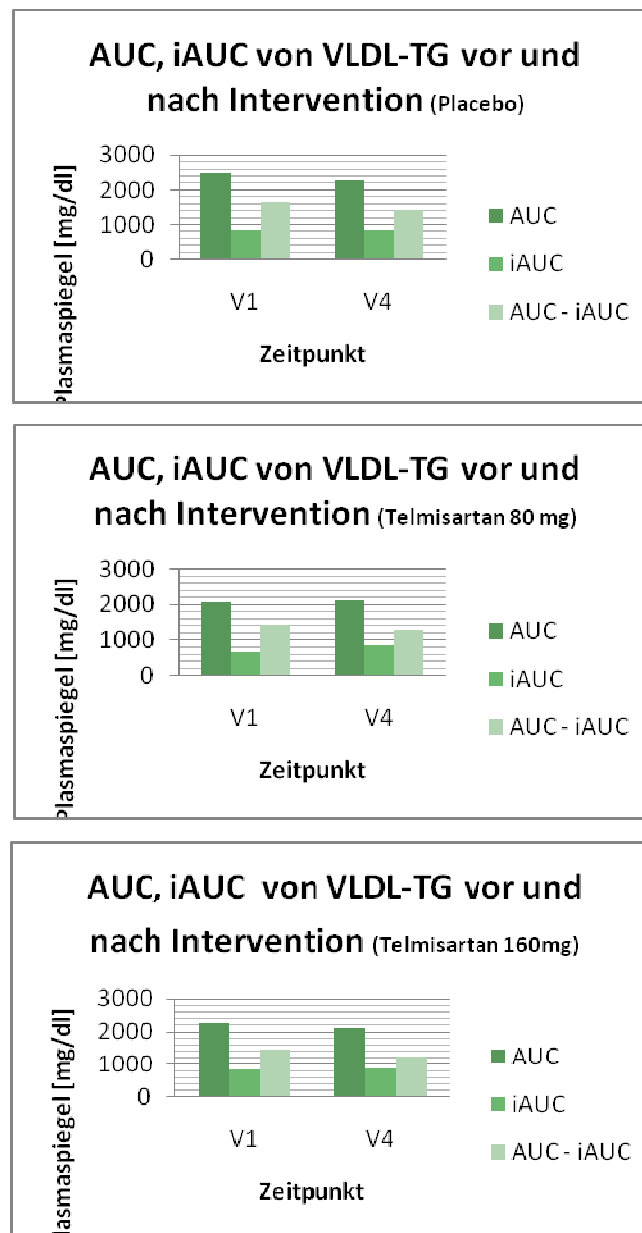
In den Abbildungen 16 und 17 sind die AUC, die iAUC und die Differenz aus beiden Flächen für die postprandialen Triglyceride und die postprandialen VLDL-Triglyceride dargestellt (Abb. 16, 17).

Abb. 16: AUC und iAUC des Triglyceridprofils während der Fettbelastung vor und nach Intervention



*V1= Visit 1, vor Intervention; V4=Visit 4, nach Intervention, TG=Triglyceride

Abb. 17: AUC und iAUC der VLDL-Triglyceridprofils während der Fettbelastung vor und nach Intervention



*V1= Visit 1, vor Intervention; V4=Visit 4, nach Intervention, TG=Triglyceride

4. Diskussion

Zusammenfassend konnte in der Metatel-Studie eine signifikante Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks in den Interventionsgruppen mit Telmisartan versus Placebo-Gruppe gezeigt werden, wobei es keinen Unterschied zwischen der Intervention mit 80 mg/d und 160 mg/d gibt.

Der primäre Endpunkt, die Plasmakonzentration des Inflammationsparameters IL-6, änderte sich nicht. Auch zeigte sich weder eine Änderung der Glukosestoffwechselfparameter noch der Lipidstoffwechselfparameter.

Im Rahmen der folgenden Diskussion sollen diese Ergebnisse in den Kontext der bestehenden Literatur gestellt werden und auf Besonderheiten der Studie eingegangen werden.

4.1 Diskussion des Studientyps, des Studiendesigns, der Methodik und der Compliance

Grundsätzlich ergibt sich die Frage, ob das negative Ergebnis hinsichtlich des primären Endpunktes methodisch bedingt sein könnte. Wie unter 2. (Methodik) beschrieben, handelte es sich um eine randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische, klinische Studie. Insgesamt wurden die 54 Probanden 14 Wochen der Intervention ausgesetzt. 18 Probanden erhielten hierbei ein Placebo, 17 Probanden nahmen 80 mg Telmisartan ein und die restlichen 19 Probanden wurden der 160mg Telmisartan-Gruppe zugeteilt. Die Anzahl der eingeschlossenen Patienten entsprach der Fallzahlschätzung.

Die Fehlerquellen in Bezug auf die Messmethoden wurden in dieser Studie relativ gering gehalten, denn alle Parameter wurden nach bereits etablierten Methoden bestimmt und stellen größtenteils gängige Methoden des klinischen Alltags dar. Die klinischen Daten, die Blutentnahmen und die Messungen wurden konsequent von einer Person erhoben - in Berlin, sowie in München - und kurz nach Abnahme im Labor verarbeitet und gemessen.

Auf Grund des Studiendesigns, des Studientyps und der Methodik kann bei den Studienergebnissen in Bezug auf das beschriebene Patientenkollektiv und die Interventionsdauer von einer hohen Aussagekraft ausgegangen werden kann. Der randomisierten, doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Studie wird der höchste

Stellenwert in der Rangliste der Studiendesigns bezüglich der Aussagekraft medizinischer Forschungsergebnisse, nachgewiesen [58, 59].

Ein mögliches Problem bei klinischen Studien stellt die Compliance der Patienten dar. Zur Überprüfung der Compliance führten die Patienten ein Medikationstagebuch. Daneben wurden bei jeder Vorstellung die noch vorhandenen Tabletten gezählt und anschließend mit den verbleibenden Studientagen verglichen. Diese Kontrollen waren fehlerfrei und die Veränderungen der Blutdruckwerte entsprachen der jeweiligen Intervention. Somit kann man von einer guten Compliance der Patienten ausgehen.

4.2 Überblick über bisherige Studien

Im Laufe der letzten Jahre wurden ähnliche Studien durchgeführt, welche die Einflüsse von Telmisartan auf das kardiovaskuläre Risiko bei hypertensiven, übergewichtigen Patienten mit oder ohne Glukosestoffwechselstörungen untersucht haben. Es wurden dabei teilweise auch die Serumspiegel von Inflammationsparametern gemessen, mit teilweise widersprüchlichen Ergebnissen [10, 20, 25, 32, 52, 56, 71, 74, 102].

Bezüglich des Glukosemetabolismus konnte neben der blutdrucksenkenden Wirkung [10, 20, 25, 32, 52, 56, 71, 74, 102] in einigen Studien ein geringeres Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 [71] und für das Entstehen kardiovaskulärer Erkrankungen nachgewiesen werden. Viele Studien weisen darauf hin, dass es zu einer Verbesserung des Glukosemetabolismus unter der Intervention mit Telmisartan kommt [20, 71, 74, 102]. Diese zeigte sich zum einen in einer Reduktion des HOMA-Index, als Marker der erhöhten Insulinsensitivität [20, 71, 102] und zum anderen in einem gesteigerten Insulinogenic-Index [71], der eine Verbesserung der Insulinsekretion in der ersten Phase einer Glukosebelastung zeigt. Somit kann man davon ausgehen, dass auch eine verbesserte β -Zellfunktion vorliegt. Diese positive Beeinflussung des Glukosemetabolismus geht teilweise auch mit einer Erniedrigung der freien Plasmaglukose, des freien Plasmainsulins und des HbA1c einher (20, 102). Man bringt diese Wirkung mit der Funktion eines potenten partiellen PPAR- γ -Agonisten, eines zentralen Regulators des Glukosestoffwechsels und der Insulinresistenz in Verbindung [52]. Jedoch weisen die Studien keine einheitlichen Ergebnisse auf.

In der folgenden Tabelle (Tab. 21) werden relevante Studien der letzten Jahre einander gegenübergestellt.

Tab. 21: Überblick über bisherige Studien

Studie	[25] Derosa G. et al, 2003	[102] Vitale et al, 2005	[71] Nagel/Tietz et al, 2006	[52] Jung et al, 2008	[32] Fogari R. et al, 2009	[56] Komiya et al, 2009	[20] de Luis et al, 2010
Studien- design	doppel-blind, randomisierte, Placebo- kontrollierte klin. Studie	doppel-blind, randomisierte, klin. Parallel- gruppen- Studie	doppel-blind, randomisierte, Placebo- kontrollierte klin. Cross-Over- Studie	klin. Studie	doppel-blind, randomisierte klin. Studie	klin. Studie	Prospektive, offen- randomisierte klin. Studie,
Studien- dauer	12 Monate	12 Wochen	24 Wochen	8 Wochen	6 Monate	12 Wochen	8 Wochen
Studien- kollektiv	119 Patienten, milde Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, seit 2 Jahren keine Medikamentöse Behandlung, nur Ernährungs- umstellung und Bewegung	40 Patienten, 18-75 Jahre, AHT (SBP>135mmHg, DBP>85mmHg), metabolisches Syndrom nach WHO-Definition	20 Patienten, BMI>25, RR>120/80 mmHg, HOMA>2,3	39 Patienten, durchschn. 61 Jahre AHT (140<SBP<180; 90<DBP<110), BMI=24,7+/-2,4	50 Patienten, 41-65 Jahre 25<BMI<30 SBP>140 DBP>90	19 Patienten, durchschn. 51,2 Jahre AHT BMI=27,7+/-4,1	65 Patienten, AHT (SBP>140, DBP>90), Übergewicht
Behand- lungs- schema	4 Wo. Placebo (Auswasch- Periode), danach Randomisierung und Interventions- therapie für 12 Monate	nach Randomisierung 3 Monate mit Losartan oder Telmisartan	12 Wo. Telmi- sartan oder Placebo, danach Tausch der Therapie für weitere 12 Wo (Cross-Over- Studie)	2 Wo. Auswasch- periode, 8 Wo. Intervention	4Wo. Placebo, 8Wo. Inter- vention*, 4Wo. Placebo, 8Wo. Inter- vention* (*Intervention wird getauscht)	40mg Telmisartan für 12 Wochen	
Inter- vention	40mg Telmisartan oder 600mg Eprosartan oder Placebo	80mg Telmisartan 50mg Losartan	40mg Telmisartan Placebo	80 mg Telmisartan	80mg Telmisartan oder 600mg Eprosartan	40mg Telmisartan	80mg Telmisartan, 40 mg Olmesartan
Unter- suchte Para- meter	BMI, SBP, DBP, FPG, FPI, HOMA, HbA1c, TG, TC, LDL, HDL	BMI, Taillen- und Hüftumfang, SBP, DBP, FPG, FPI, oGTT, HbA1c, HOMA, TC, TG, LDL, HDL,	BMI, Taillen- und Hüftumfang, SBP, DBP, FPG, FPI, C-Peptide, oGTT, HbA1c, HOMA, IGI, TC, TG, LDL, HDL, FBT, CRP, IL-6, Fibrinogen, Adiponektin, FFA,	BMI, SBP, DBP, FMV, PWV, FPG, FPI, HbA1c, QUICKY, HOMA, TG, TC, LDL, HDL, Adiponektin, CRP, NT-pro- BNP	RR, FPG, FPI, CHOL, LDL, HDL, TG,	BMI, SBP, DBP, HF, FPG, FPI, HOMA, TG, TC, LDL, HDL, Adiponektin, CRP, Kreatinin	BMI, SBP, DBP, FPG, FPI, HOMA, QUICKY, TC, TG, LDL, HDL, Adiponektin, Leptin
Δ Hämo- dynamik	<u>Telmisartan:</u> SBP (-5,92%) (p<0,05) <u>Eprosartan</u> SBP (-5,10%) (p<0,05) vs. Placebo	SBP und DBP : Reduktion in beiden Interventions- gruppen, jedoch stärker in Telmisartan- Interventions- gruppe (p<0,05))	SBP,DBP signifikant reduziert (p<0,05) vs. Placebo	SBP(-10,45%, p<0,01) DBP(-6,7%, p<0,01), FMD (+15,5%, p<0,01), PWV- Reduktion (p<0,05)	<u>SBP/DBP:</u> <u>Telmisartan:</u> -19,4/-13,3mmHg (SBP/DBP) <u>Eprosartan</u> -17,9/-12,1mmHg (SBP/DBP) p<0,001 vs. Placebo	SBP (-12,4%, p<0,001) DBP(-13,3%, p<0,001) HF(- 8,6%,p<0,041)	<u>Telmisartan:</u> SBP(-16%, p<0,05) DBP(-10,6%, p<0,05) <u>Olmesartan:</u> SPB(-15,1%, p<0,05), DBP(- 5,9%,p<0,05)
Δ Gluko- semeta- bolis- mus	Keine Veränderung	<u>Losartan:</u> keine signifikate Veränderung <u>Telmisartan:</u> FPG (-8%;p<0,05) FPI (10%;P<0,05) HOMA (26%;p<0,05) HbA1c(9%,p<0,05)	Reduktion des HOMA (-11%; p=0,06) Erhöhung des IGI (+32%;p=0,05)	Keine Veränderung.	Keine Veränderung.	Keine Veränderung.	<u>Telmisartan:</u> FPG(-7,2%, p<0,05) FPI(-17,7%, p<0,05) HOMA(-20,4%, p<0,05)

Δ Lipid-metabolismus	<u>Telmisartan:</u> TG, TC, LDL (p<0,05) <u>Eprosartan:</u> keine signifikante Veränderung	Keine Veränderung.	Keine Veränderung.	LDL (+39%, p<0,01)	In beiden Interventionsgruppen: HDL, TG (p>0,05) <u>Telmisartan</u> CHOL: -9,9mg/dl, -5%, p<0,04 LDL: -8,8mg/dl, 7%, p<0,03	Keine Veränderung.	<u>Telmisartan:</u> Leptin(-19,1%, p<0,05) <u>Olmesartan:</u> TC(-9,5%, p<0,05) LDL(-17,8%, p<0,05)
Inflammation	Nicht untersucht.	Nicht untersucht.	Nicht signifikante Adiponektin-erhöhung (+6%; p=0,09)	Keine Veränderung in Adiponektin.	Nicht untersucht.	Adiponektin (+16,5%, p<0,017)	Keine Veränderung in Adiponektin.
Sonstiges	Enge Einschlusskriterien bezgl. Ernährung, Bewegung, Alkoholkonsum, Nicht-Raucher, neurologischer Status bezgl. Neuropathie, Doppler-Sonographie, Echokardiographie, Test auf Mikroalbuminurie		Enge Einschlusskriterien bezgl. Ernährung, Bewegung, Alkoholkonsum	Patientenkollektiv 36(m) 3 (f); 12 Pat. Mit Diabetes mellitus Typ 2		5 Patienten waren vorbehandelt mit anderen Angiotensin-Rezeptorblockern 14 wurden naiv behandelt, 2 Patienten wurden mit oralen Anti-Diabetika vorbehandelt	Enge Einschlusskriterien bezgl. Vorerkrankungen, Medikation und Laborparameter, Bestimmung der o.g. Parameter vor Intervention und nach 12 Wochen

Im Folgenden wird auf die einzelnen Studien detaillierter eingegangen:

Studie von Derosa et al [25]:

Derosa et al untersuchte den Einfluss von Telmisartan und Eprosartan über einen Zeitraum von 12 Monaten im Rahmen einer doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie an Typ 2 Diabetikern, wobei eine zusätzliche Datenerhebung nach 6 Monaten erfolgte [51]. Insgesamt wurden 119 Patienten eingeschlossen, die anschließend auf die drei Interventionsgruppen mit Telmisartan, Eprosartan und Placebo zufällig verteilt wurden. Eine stufenweise Senkung der Blutdruckwerte bei Telmisartan und Eprosartan konnte gezeigt werden. Nur Telmisartan bewirkte eine Verbesserung der Triglycerid-, der Gesamtcholesterin- und der LDL-Cholesterin-Spiegel (p<0,05). In Bezug auf den Glukosemetabolismus waren keine signifikanten Veränderungen zu verzeichnen (p>0,05). Im Vergleich zu hier beschriebenen Metatel-Studie findet sich also ebenfalls kein Effekt auf den Glukosestoffwechsel, allerdings eine Beeinflussung der Lipide. Eine verlängerte Studiendauer (6 bzw. 12 Monate) könnte somit nötig sein, um die Veränderungen im Lipidmetabolismus zu induzieren. Außerdem wurden mehr als die doppelte Probandenzahl pro Arm rekrutiert und die Patienten zeigten alle einen Diabetes mellitus Typ 2 auf.

Studie von Vitale et al [102]):

Vitale et al untersuchte die Wirkung von Telmisartan versus Losartan in einer doppelblinden, randomisierten, klinischen Studie über 12 Wochen. Insgesamt wurden 40 Patienten rekrutiert und zufällig der Telmisartan oder der Losartan-Gruppe zugeteilt. Eingeschlossen wurden hypertensive Patienten mit Diagnose eines metabolischen Syndroms nach den WHO-Kriterien.

In Bezug auf den systolischen und diastolischen Blutdruck zeigte sich eine Reduktion in beiden Interventionsgruppen ($p < 0,05$), diese war jedoch stärker in der Telmisartan-Gruppe.

Bei Losartan konnte keine signifikante Veränderung in Bezug auf den Glukosemetabolismus verzeichnet werden. In der Telmisartan-Gruppe war eine signifikante Änderung der Plasmaglukose (-8%; $p < 0,05$), des Plasmainsulins (-10%; $p < 0,05$), des HOMA (-26%; $p < 0,05$) und des HbA1c (-9%; $p < 0,05$) zu verzeichnen.

Die Studie besitzt an sich eine gute Aussagekraft, wegen des guten Studiendesigns. Jedoch steht keine Placebo-Kontrollgruppe zu Verfügung.

Die Probandenzahl von 20 pro Interventionsgruppe und das Studienkollektiv mit metabolischem Syndrom entsprechen ungefähr den Gruppen in der Metatel-Studie. Da jedoch eine Kontrollgruppe mit Placebo und die Erfassung der Inflamationsparameter fehlen, ist der Vergleich mit der Metatel-Studie eingeschränkt.

Studie von Nagel/Tietz et al [71]:

Nagel/Tietz et al untersuchten in einer doppel-blinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Cross-Over-Studie den Einfluss von Telmisartan versus Placebo auf den Blutdruck, den Glukose- und Fettstoffwechsel, sowie auf Parameter der Inflammation. Hierzu wurden 20 Patienten mit einem $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$, einem Blutdruck $> 120/80 \text{ mmHg}$ und einem $\text{HOMA} > 2,3$ in die Studie eingeschossen und 12 Wochen mit Telmisartan oder Placebo behandelt. Danach erfolgte ein Wechsel in den anderen Behandlungsarm für weitere 12 Wochen (Cross-Over-Studie).

Der systolische und der diastolische Blutdruck konnte durch Telmisartan im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert werden ($p < 0,05$).

Eine nicht-signifikante Reduktion des HOMA (-11%; $p = 0,06$), eine Erhöhung des IGI (+32%; $p = 0,05$) und eine nicht-signifikante Erhöhung des Adiponektinspiegels (+6%; $p = 0,09$) konnte durch Telmisartan induziert werden.

In Bezug auf den Lipidmetabolismus und den CRP-Spiegel konnten keine Veränderungen gesehen werden, ebenso wenig fand sich eine Beeinflussung des IL-6-Spiegels.

Studie von Jung et al [52]:

Jung et al untersuchten in einer 8-wöchigen klinischen Studie den Einfluss von Telmisartan auf den Blutdruck, den Glukose- und Fettstoffwechsel, sowie auf den Inflammationsparameter CRP. Hierbei wurden 39 Patienten eingeschlossen, von denen 36 Patienten männlich waren und 12 der 39 Patienten an einem Diabetes mellitus Typ 2 litten. Es gab keine Kontrollgruppe oder ein Cross-Over-Design.

Es fand sich eine signifikante Reduktion des systolischen Blutdrucks (-10,45%, $p < 0,01$) und des diastolischen Blutdrucks (-6,7%, $p < 0,01$). Ebenso zeigte sich eine Erhöhung in der FMD (=flow mediated dilatation) (+15,5%, $p < 0,01$) und eine Reduktion in der PWV (= pulse wave velocity) ($p < 0,05$).

Die Studie ist in ihrer Aussagekraft eingeschränkt, da es eine klinische Studie ohne doppelte Verblindung, ohne Randomisierung und ohne Placebo-Kontrollgruppe ist. Auch die Interventionsdauer von 8 Wochen ist eher kurz. Ferner sind 36 von 39 Probanden männlich und 12 Patienten weisen einen manifesten Diabetes mellitus Typ 2 auf. Somit ist diese Studie aufgrund des Studiendesigns und der anderen Studienpopulation nur sehr eingeschränkt zum Vergleich mit der Metatel-Studie geeignet, obwohl sich hinsichtlich der Ergebnisse Parallelen ergeben.

Studie von Fogari et al [32]:

Fogari et al berichten über eine signifikante Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks durch Telmisartan und Olmesartan [21]. Eine signifikante Verbesserung der Triglyceridspiegel, sowie der HDL-Cholesterinspiegel wurde nur nach Intervention mit Telmisartan beobachtet. Weder die Spiegel der Plasmaglukose noch der Insulinspiegel zeigten eine Veränderung durch die Intervention mit Telmisartan. Inflammationsparameter wurden in dieser Studie nicht untersucht. Die Ergebnisse wurden im Rahmen einer doppelblind, randomisierten, cross-over Studie an 50 Patienten erhoben. Jeweils vor der 2-monatigen Intervention und vor dem Cross-Over mit anschließender 2-monatiger Intervention wurde eine 4-wöchige Placebo-Periode durchgeführt.

Die Stärke der Studie liegt in ihrem Studiendesign und der relativ großen Patientenzahl. Allerdings gibt es keine Placebogruppe und es wurde nur für 8 Wochen interveniert. Die Studie bezog sich auf hypertensive Patienten mit einem BMI zwischen 25 und 30 kg/m².

Studie von Komiya et al [56] :

Komiya et al führten eine klinische Studie über einen Zeitraum von 12 Wochen durch. Bei dieser wurden 19 Patienten einer Intervention mit Telmisartan ausgesetzt. Alle Probanden wiesen einen arteriellen Hypertonus und einen BMI über 25kg/m² auf. Durch die Intervention mit Telmisartan konnte eine Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks gezeigt werden (systolischer Blutdruck: -12,4%; $p<0,001$; diastolischer Blutdruck: -13,3%, $p<0,001$).

Ferner konnte in Hinblick auf die Hämodynamik eine Senkung der Herzfrequenz verzeichnet werden (-8,6%, $p<0,041$). Auch der Adiponektinspiegel ließ sich durch die Intervention mit Telmisartan erhöhen (+16,5%, $p<0,017$).

Die Studie besitzt, wie die von de Luis et al (siehe unten), aufgrund des Studiendesigns eine eingeschränkte Aussagekraft. Es handelt sich um eine unverblindete klinische Studie ohne Kontrollgruppe. Ferner waren 5 Patienten mit anderen Angiotensinrezeptorblockern und 2 Patienten mit oralen Antidiabetika vorbehandelt. Es erfolgte keine Auswaschperiode. Nur 14 Patienten wurden naiv behandelt.

Studie von de Luis et al [20]:

De Luis et al konnte in einer prospektiven, offen-randomisierten, klinischen Studie mit Telmisartan eine Verbesserung in der Hämodynamik, im Glukosemetabolismus und eine Erniedrigung des Leptins nachweisen. Hierzu wurden 65 Patienten, mit einer arteriellen Hypertonie (systolischer Blutdruck >140mmHg, diastolischer Blutdruck >90mmHg) und Übergewicht in die Studie eingeschlossen.

Die Intervention mit Telmisartan bewirkt eine Senkung des systolischen Blutdrucks (-16%, $p<0,05$) und des diastolischen Blutdrucks (-10,6%, $p<0,05$). Ebenso verhielt sich Olmesartan, jedoch fiel die Reduktion etwas geringer aus (systolischer Blutdruck: -15,1%; $p<0,05$; diastolischer Blutdruck: -5,9%; $p<0,05$).

In Bezug auf den Glukosestoffwechsel reduzierte Telmisartan den Plasmaglukosespiegel (-7,2%; $p < 0,05$), den Plasmainsulinspiegel (-17,7%, $p < 0,05$), den HOMA (-20,4%, $p < 0,05$) und den Leptinspiegel (-19,1%, $p < 0,05$).

Olmesartan hingegen bewirkte eher die Verbesserung des Lipidstoffwechsels durch eine Reduktion des Gesamtcholesterins (-9,5%, $p < 0,05$) und des LDL-Cholesterins (-17,8%, $p < 0,05$).

In dieser Studie wurden zwar, wie auch in der Metatel-Studie, enge Einschlusskriterien bezüglich der Vorerkrankungen, der Medikation und der Laborparameter festgelegt, jedoch besitzt die Studie, wegen der offenen Randomisierung und der fehlenden Placebo-Kontrollgruppe und aufgrund des Studiendesigns, eine mäßige Aussagekraft. Die Ergebnisse beziehen sich hierbei außerdem auf hypertensive, übergewichtige Patienten ohne Vollbild des metabolischen Syndroms.

4.3 Vergleich der Studien mit der Metatel-Studie

Bei Betrachtung der einzelnen Studien kann man einige Parallelen und Widersprüche zur Metatel-Studie erkennen.

Fogari, Derosa, Vitale, Nagel/Tietz et al besitzen ein ähnliches Studiendesign mit hoher Aussagekraft, wie in der Metatel-Studie.

Ähnlichkeiten im Patientenkollektiv bestehen nur bei Vitale et al und Tietz/Nagel et al. Bezüglich der Studiendauer und der Patientenzahl ähneln auch die Studien von Vitale et al und Tietz/Nagel et al der Metatel-Studie. Somit weisen die Studien von Vitale et al und von Tietz/Nagel et al die meisten Parallelen zur Metatel-Studie auf. Auch nur in diesen Studien lässt sich eine Beeinflussung der Glukosestoffwechselfparameter eruieren.

Die längste Interventionsdauer bestand bei Fogari et al (6 Monate) und bei Derosa et al (12 Monate). Es fällt auf, dass nur bei diesen eine positive Veränderung des Lipidmetabolismus zu verzeichnen war. Möglicherweise zeigt sich ein Effekt auf die Lipidparameter erst nach längerer Behandlungszeit

Die Studien von Jung et al, von de Luis et al und von Komiya et al lassen am wenigsten einen Vergleich mit der Metatel-Studie zu, da sie bezüglich des Studiendesigns, der Studiendauer und des Patientenkollektivs erhebliche Unterschiede aufweisen.

In allen Studien konnte man für Telmisartan eine Verbesserung des systolischen und des diastolischen Blutdrucks nachweisen, wie auch in der Metatel-Studie. Die Auswirkung auf die Inflammationsparameter wurde nicht in allen oben genannten Studien untersucht. Lediglich Nagel/Tietz et al, Jung et al, de Luis et al und Komiya et al untersuchten die Einflüsse von Telmisartan auf die Inflammationsparameter CRP und IL-6, sowie auf das anti-inflammatorische Adiponektin. Keine Verbesserung war bei den Plasmaspiegeln von IL-6 und des CRP zu erkennen. Jedoch wiesen Tietz/Nagel et al eine nicht-signifikante Erhöhung des Adiponektins durch Telmisartan auf und bei Komiya et al fiel die Verbesserung sogar signifikant aus.

Auf Grund der Unterschiede in den durchgeführten Studien und in den Ergebnissen lässt sich kein eindeutiger Vergleich herstellen. Die Metatel-Studie besitzt aufgrund ihres Studiendesigns und der etablierten Methodik bei der Datenerhebung eine sehr gute Aussagekraft. Auch eine gute Compliance der Patienten kann durch die stimmigen Medikationstagebücher und die entsprechenden dosisabhängigen Blutdruckveränderungen angenommen werden. Auch wurde der Effekt einer Hochdosistherapie mit 160 mg Telmisartan in der Metatel-Studie untersucht.

4.4 Die Wirkung von Telmisartan auf andere Parameter

In der Metatel-Studie ließen sich in den von uns gemessenen Plasmaparametern keine Veränderungen zeigen. Dies schließt nicht aus, dass auf zellulärer Ebene, auf DNA-Ebene oder auf Rezeptorebene eine Beeinflussung durch Telmisartan zu verzeichnen ist. Ferner könnten prinzipiell auch andere, von uns bisher nicht gemessene Plasmaparameter durch Telmisartan beeinflusst werden.

Beispiele hierfür wären die Inflammationsparameter TNF- α und CRP, das anti-inflammatorische, kardioprotektive Adiponektin sowie Leptin und Resistin. Diese wurden in anderen Studien mit einer Verbesserung des Inflammationszustands, als auch des Glukose- und Fettstoffwechsels in Verbindung gebracht. Da sich jedoch keine signifikante Veränderung des IL-6 durch die Intervention mit Telmisartan gezeigt hat, ist es sehr unwahrscheinlich, dass sich die anderen Inflammationsparameter durch die Intervention beeinflussen lassen.

Weitere Auswirkungen hinsichtlich der Expression von PPAR- γ -Zielgenen, wie CD36 und CD163, sowie die Regulation eines weiteren Rezeptors der LDL-Rezeptor-Superfamilie, CD91, wurden an Center for Cardiovascular Research an der Charité

in Berlin durchgeführt. Tatsächlich fand sich durch die Intervention mit 160mg Telmisartan eine signifikant erhöhte Expression des PPAR- γ -Zielgens (CD36). Bei der Intervention mit 80mg Telmisartan zeigten sich ähnliche, jedoch nicht signifikante Ergebnisse. Das weitere PPAR- γ -Zielgen (CD163) wurde ebenfalls vermehrt exprimiert, jedoch ergaben sich auch hier keine signifikanten Veränderungen. Die diesbezüglichen Analysen waren nicht Bestandteil dieser Arbeit. Der Vollständigkeit halber soll erwähnt werden, dass diese Daten und Ergebnisse zwischenzeitlich publiziert sind [5].

5. Zusammenfassung

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass sich das Risiko für klinisch bedeutsame Endpunkte, wie zum Beispiel für kardiovaskuläre Ereignisse oder für eine Nephropathie, durch eine Blutdrucksenkung mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern (ACE-Hemmern) oder mit Angiotensin-Rezeptor-Blockern um nahezu 40% senken lässt. Unklar ist, ob dieser Nutzen alleine auf die konsequente Blutdruckeinstellung zurückzuführen ist, oder ob ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker spezifische Auswirkungen auf das Atherosklerosegeschehen haben.

Telmisartan ist ein selektiver, rasch resorbierbarer Angiotensin-2-Rezeptorantagonist, der die Wirkung von Angiotensin-2 am Angiotensin-1-Rezeptor durch dessen Blockade antagonisiert. Dies führt zu einer Vasodilatation und Senkung des arteriellen Blutdrucks. Ferner ist Telmisartan ein potenter partieller PPAR- γ -Agonist, sodass es unter Telmisartan zu einer Insulin-sensitierenden und anti-inflammatorischen Wirkung kommen könnte.

Diesem Zusammenhang wurde in Rahmen einer randomisierten, doppel-blinden, Placebo-kontrollierten, 3-armigen, multizentrischen Studie über 14 Wochen nachgegangen. 54 hypertensive Patienten mit einem metabolischen Syndrom wurden entweder der Placebo-Gruppe (n=18), der Telmisartan-80mg-Gruppe (n=17) oder der Telmisartan-160mg-Gruppe (n=19) zugeteilt. Vor Beginn und am Ende der Intervention wurden ein oraler Glukosetoleranztest, ein Fettbelastungstest (FBT) und die Isolation von Monozyten-RNA und -Proteinen durchgeführt.

Folgende Endpunkte wurden bestimmt und auf signifikante Veränderungen überprüft:

- IL-6-Spiegel (primärer Endpunkt)
- Systolischer und diastolischer Blutdruck
- HbA1c-, C-Peptid-, Glukose- (nach 0, 30, 60 und 120 Min.) und Insulinspiegel (nach 0 und 30 Min.)
- Gesamttriglycerid-, Gesamtcholesterin, LDL-, HDL-, VLDL-Triglycerid-, VLDL-Triglyceridspiegel (nach 0, 2, 4, 6 und 8 Std.)

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels der Statistikprogramme „IBM SPSS Statistics, Version 17“ für Windows und „SAS Statistics, Version 9.13“ für Windows. Die statistischen Kenngrößen (Mittelwerte, Standardabweichung, Varianz, Minimum und Maximum) wurden mit Hilfe der explorativen Datenanalyse bzw. der deskriptiven Statistik ermittelt.

Es existierten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Ausgangsparameter in den einzelnen Interventionsgruppen (Kruskal-Wallis-Test). Zu Beginn der Analyse wurden die auszuwertenden Parameter mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests (entspricht dem Kolmogorov-Smirnov-Test für $n < 50$) auf Normalverteilung geprüft. Da die einzelnen Parameter größtenteils nicht normalverteilt waren, bzw. die Verteilung nicht bekannt war und es sich um kleine Stichproben handelte, wurden für die statistische Analyse ausschließlich nicht-parametrische Tests verwendet. Es wurde für jeden zu bewertenden Parameter die absolute und die relative Veränderung berechnet. In einem ersten Schritt wurde untersucht, ob zwischen den Gruppen, in Bezug auf die absoluten Differenzen und/oder die prozentualen Veränderungen, ein signifikanter Unterschied bestand. Im Falle, dass sich dabei ein signifikanter Unterschied zeigte, wurden die einzelnen Gruppen direkt miteinander verglichen (Mann-Whitney-U-Test/ Wilcoxon-Test). Die graphische Darstellung wurde mit der Software SPSS Statistics 17 für Windows, sowie dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Office Excell 2007 für Windows durchgeführt.

Beim primären Endpunkt (Plasmakonzentration des Inflammationsparameters IL-6) ergab sich keine signifikante Änderung durch die Therapie mit Telmisartan (80mg/Tag oder 160mg/Tag). Wie erwartet fand sich eine signifikante Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks in den Interventionsgruppen mit Telmisartan versus Placebo-Gruppe, wobei es keinen Unterschied zwischen der Intervention mit 80 mg und 160 mg gab. Weder bei den Glukose-, noch bei den Lipidstoffwechselparametern zeigte sich eine Änderung durch die Intervention mit Telmisartan.

Auf Grund des Studiendesigns, des Studientyps und der Methodik kann bei den Studienergebnissen in Bezug auf das beschriebene Patientenkollektiv und die Interventionsdauer von einer hohen Aussagekraft ausgegangen werden. Auch eine

gute Compliance der Patienten kann durch die stimmigen Medikationstagebücher und die entsprechenden Blutdruckveränderungen angenommen werden. Auch wurde im Gegensatz zu bisherigen Studien der Effekt einer Hochdosistherapie mit 160 mg Telmisartan in der Metatel-Studie untersucht.

In der Metatel-Studie ließen sich in den von uns gemessenen Plasmaparametern keine Veränderungen zeigen. Dies schließt nicht aus, dass auf zellulärer Ebene, auf DNA-Ebene oder auf Rezeptorebene eine Beeinflussung durch Telmisartan zu verzeichnen ist. Untersuchungen hierzu wurden am Center for Cardiovascular Research an der Charité in Berlin mit dem von uns gewonnenen Material durchgeführt.

Tatsächlich fand sich durch die Intervention mit 160mg Telmisartan eine signifikant erhöhte Expression eines PPAR- γ -Zielgens (CD36). Bei der Intervention mit 80mg Telmisartan zeigten sich ähnliche, jedoch nicht signifikante Ergebnisse. Ein weiteres PPAR- γ -Zielgen (CD163) wurde ebenfalls etwas vermehrt exprimiert, jedoch ohne dass der Unterschied signifikant wäre. Diese Aspekte sollen in dieser Arbeit jedoch nicht weiter diskutiert werden, da sie nicht Bestandteil der vorgelegten Promotion sind. Allerdings soll der Vollständigkeit halber erwähnt werden, dass diese Daten und Ergebnisse zwischenzeitlich publiziert sind.

Zusammenfassend zeigte sich durch die Intervention mit Telmisartan (80mg/Tag und 160mg/Tag) eine Senkung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte. Es fand sich jedoch keine Änderung der Plasmakonzentration des Inflammationsparameters IL-6 (primärer Endpunkt) oder von Parametern des Glukose- und des Lipidstoffwechsels.

6. Literaturverzeichnis

1. **Aballay LR, Eynard AR, Diaz Mdel P, Navarro A, and Munoz SE.** Overweight and obesity: a review of their relationship to metabolic syndrome, cardiovascular disease, and cancer in South America. *Nutr Rev* 71: 168-179, 2013.
2. **Abdul-Ghani MA, and DeFronzo RA.** Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *J Biomed Biotechnol* 2010: 476279, 2010.
3. **Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, and Smith SC, Jr.** Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120: 1640-1645, 2009.
4. **Alberti KG, Zimmet P, and Shaw J.** The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 366: 1059-1062, 2005.
5. **Bahr IN, Tretter P, Kruger J, Stark RG, Schimkus J, Unger T, Kappert K, Scholze J, Parhofer KG, and Kintscher U.** High-dose treatment with telmisartan induces monocytic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma target genes in patients with the metabolic syndrome. *Hypertension* 58: 725-732, 2011.
6. **Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, Qi N, Wang J, Avery MA, and Kurtz TW.** Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension* 43: 993-1002, 2004.
7. **Bijland S, Mancini SJ, and Salt IP.** Role of AMP-activated protein kinase in adipose tissue metabolism and inflammation. *Clin Sci (Lond)* 124: 491-507, 2013.
8. **Biro FM, and Wien M.** Childhood obesity and adult morbidities. *Am J Clin Nutr* 91: 1499S-1505S, 2010.
9. **Bitzur R, Cohen H, Kamari Y, Shaish A, and Harats D.** Triglycerides and HDL cholesterol: stars or second leads in diabetes? *Diabetes Care* 32 Suppl 2: S373-377, 2009.
10. **Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, and Shahinfar S.** Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861-869, 2001.
11. **Bruce KD, and Byrne CD.** The metabolic syndrome: common origins of a multifactorial disorder. *Postgrad Med J* 85: 614-621, 2009.
12. **Campbell RK.** Fate of the beta-cell in the pathophysiology of type 2 diabetes. *J Am Pharm Assoc (2003)* 49 Suppl 1: S10-15, 2009.
13. **Campbell RK.** Type 2 diabetes: where we are today: an overview of disease burden, current treatments, and treatment strategies. *J Am Pharm Assoc (2003)* 49 Suppl 1: S3-9, 2009.
14. **Cao Z, and Cooper ME.** Efficacy of renin-angiotensin system (RAS) blockers on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 49: 243-254, 2012.
15. **Clasen R, Schupp M, Foryst-Ludwig A, Sprang C, Clemenz M, Krikov M, Thone-Reineke C, Unger T, and Kintscher U.** PPARgamma-activating angiotensin type-1 receptor blockers induce adiponectin. *Hypertension* 46: 137-143, 2005.
16. **Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, Van Pelt RE, Wang H, and Eckel RH.** The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 29: 777-822, 2008.
17. **Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, and Wedel H.** Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359: 995-1003, 2002.

18. **Dandona P, Dhindsa S, Ghanim H, and Chaudhuri A.** Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hum Hypertens* 21: 20-27, 2007.
19. **Dandona P, Kumar V, Aljada A, Ghanim H, Syed T, Hofmayer D, Mohanty P, Tripathy D, and Garg R.** Angiotensin II receptor blocker valsartan suppresses reactive oxygen species generation in leukocytes, nuclear factor-kappa B, in mononuclear cells of normal subjects: evidence of an antiinflammatory action. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 4496-4501, 2003.
20. **de Luis DA, Conde R, Gonzalez-Sagrado M, Aller R, Izaola O, Duenas A, Perez Castrillon JL, and Romero E.** Effects of telmisartan vs olmesartan on metabolic parameters, insulin resistance and adipocytokines in hypertensive obese patients. *Nutr Hosp* 25: 275-279, 2010.
21. **Deedwania P.** Hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance in patients with diabetes mellitus or the cardiometabolic syndrome: benefits of vasodilating beta-blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 13: 52-59, 2011.
22. **Deetjen P., Speckmann E.-J., and Hescheler J.,** Physiologie, 4. Auflage. München/Jena. Urban und Fischer Verlag, 2005.
23. **DeFronzo RA.** Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia* 53: 1270-1287, 2010.
24. **Derosa G, and Maffioli P.** Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-gamma) agonists on glycemic control, lipid profile and cardiovascular risk. *Curr Mol Pharmacol* 5: 272-281, 2012.
25. **Derosa G, Ragonesi PD, Mugellini A, Ciccarelli L, and Fogari R.** Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertens Res* 27: 457-464, 2004.
26. **Despres JP.** Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med* 38: 52-63, 2006.
27. **Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, Rodes-Cabau J, Bertrand OF, and Poirier P.** Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28: 1039-1049, 2008.
28. **Dunmore SJ, and Brown JE.** The role of adipokines in beta-cell failure of type 2 diabetes. *J Endocrinol* 216: T37-45, 2013.
29. **Duvnjak L, and Duvnjak M.** The metabolic syndrome - an ongoing story. *J Physiol Pharmacol* 60 Suppl 7: 19-24, 2009.
30. **Esteve E, Ricart W, and Fernandez-Real JM.** Adipocytokines and insulin resistance: the possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin. *Diabetes Care* 32 Suppl 2: S362-367, 2009.
31. **Ferrannini E, and Cushman WC.** Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet* 380: 601-610, 2012.
32. **Fogari R, Zoppi A, Ferrari I, Mugellini A, Preti P, Lazzari P, and Derosa G.** Comparative effects of telmisartan and eprosartan on insulin sensitivity in the treatment of overweight hypertensive patients. *Horm Metab Res* 41: 893-898, 2009.
33. **Fox CS.** Cardiovascular disease risk factors, type 2 diabetes mellitus, and the Framingham Heart Study. *Trends Cardiovasc Med* 20: 90-95, 2010.
34. **Freeman JS.** Role of the incretin pathway in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Cleve Clin J Med* 76 Suppl 5: S12-19, 2009.
35. **Galzerano D, Capogrosso C, Di Michele S, Galzerano A, Paparello P, Lama D, and Gaudio C.** New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan. *Vasc Health Risk Manag* 6: 113-133, 2010.
36. **Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, Couture P, Dufour R, Fodor G, Francis GA, Grover S, Gupta M, Hegele RA, Lau DC, Leiter L, Lewis GF, Lonn E, Mancini GB, Ng D, Pearson GJ, Sniderman A, Stone JA, and Ur E.** 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and

treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *Can J Cardiol* 25: 567-579, 2009.

37. **Ginsberg HN, and MacCallum PR.** The obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus pandemic: II. Therapeutic management of atherogenic dyslipidemia. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 11: 520-527, 2009.

38. **Ginsberg HN, and MacCallum PR.** The obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus pandemic: Part I. Increased cardiovascular disease risk and the importance of atherogenic dyslipidemia in persons with the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *J Cardiometa Syndr* 4: 113-119, 2009.

39. **Gosse P.** A review of telmisartan in the treatment of hypertension: blood pressure control in the early morning hours. *Vasc Health Risk Manag* 2: 195-201, 2006.

40. **Grundey SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., and Lenfant C.** Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: e13-18, 2004.

41. **Gupta A, and Gupta V.** Metabolic syndrome: what are the risks for humans? *Biosci Trends* 4: 204-212, 2010.

42. **Gustafson B.** Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 17: 332-341, 2010.

43. **Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, and Smith U.** Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27: 2276-2283, 2007.

44. **Gutierrez DA, Puglisi MJ, and Hasty AH.** Impact of increased adipose tissue mass on inflammation, insulin resistance, and dyslipidemia. *Curr Diab Rep* 9: 26-32, 2009.

45. **Higgins LS, and Depaoli AM.** Selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) modulation as a strategy for safer therapeutic PPARgamma activation. *Am J Clin Nutr* 91: 267S-272S, 2010.

46. **Hildrum B, Mykletun A, Hole T, Midthjell K, and Dahl AA.** Age-specific prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program: the Norwegian HUNT 2 study. *BMC Public Health* 7: 220, 2007.

47. <http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/Adipositas-Leitlinie-2007.pdf>.

48. http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/AGA_S2_Leitlinie.pdf.

49. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/Uebersicht_leitlinien_evidenzbasiert.php.

50. <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/h/HOMA-Index.htm>.

51. **Imam K.** Clinical features, diagnostic criteria and pathogenesis of diabetes mellitus. *Adv Exp Med Biol* 771: 340-355, 2012.

52. **Jung AD, Kim W, Park SH, Park JS, Cho SC, Hong SB, and Hwang SH.** The effect of telmisartan on endothelial function and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Korean Circ J* 39: 180-184, 2009.

53. **Kanjilal S, Shanker J, Rao VS, Khadrinarasimhai NB, Mukherjee M, Iyengar SS, and Kakkar VV.** Prevalence and component analysis of metabolic syndrome: an Indian atherosclerosis research study perspective. *Vasc Health Risk Manag* 4: 189-197, 2008.

54. **Katzmarzyk PT, Janssen I, Ross R, Church TS, and Blair SN.** The importance of waist circumference in the definition of metabolic syndrome: prospective analyses of mortality in men. *Diabetes Care* 29: 404-409, 2006.

55. **Kirk EP, and Klein S.** Pathogenesis and pathophysiology of the cardiometabolic syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 11: 761-765, 2009.

56. **Komiya N, Hirose H, Kawabe H, Itoh H, and Saito I.** Effects of telmisartan therapy on metabolic profiles and serum high molecular weight (HMW)-adiponectin level in Japanese male hypertensive subjects with abdominal obesity. *J Atheroscler Thromb* 16: 137-142, 2009.

57. **Kramer C, Sunkomat J, Witte J, Luchtefeld M, Walden M, Schmidt B, Tsikas D, Boger RH, Forssmann WG, Drexler H, and Schieffer B.** Angiotensin II receptor-independent antiinflammatory and antiaggregatory properties of losartan: role of the active metabolite EXP3179. *Circ Res* 90: 770-776, 2002.
58. **Krentz H.** Statistische Analysen mit SPSS in der Medizin. Beschreibende statistische Analysen, 1. Auflage. Aachen. Shaker Verlag Aachen, 2005. Band 1.
59. **Krentz H.** Statistische Analysen mit SPSS in der Medizin. Schließende statistische Analysen, 1. Auflage. Aachen. Shaker Verlag Aachen, 2005. Band 2.
60. **Lafontan M, and Girard J.** Impact of visceral adipose tissue on liver metabolism. Part I: heterogeneity of adipose tissue and functional properties of visceral adipose tissue. *Diabetes Metab* 34: 317-327, 2008.
61. **Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, and Raz I.** Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 851-860, 2001.
62. **Lin Y, and Sun Z.** Current views on type 2 diabetes. *J Endocrinol* 204: 1-11, 2010.
63. **Marchetti P, Bugliani M, Boggi U, Masini M, and Marselli L.** The pancreatic beta cells in human type 2 diabetes. *Adv Exp Med Biol* 771: 288-309, 2012.
64. **Maric-Bilkan C.** Obesity and diabetic kidney disease. *Med Clin North Am* 97: 59-74, 2013.
65. **Mattu HS, and Randeve HS.** Role of adipokines in cardiovascular disease. *J Endocrinol* 216: T17-36, 2013.
66. **McCarthy MI.** Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med* 363: 2339-2350, 2010.
67. **Miura Y, Yamamoto N, Tsunekawa S, Taguchi S, Eguchi Y, Ozaki N, and Oiso Y.** Replacement of valsartan and candesartan by telmisartan in hypertensive patients with type 2 diabetes: metabolic and antiatherogenic consequences. *Diabetes Care* 28: 757-758, 2005.
68. **Monteiro R, and Azevedo I.** Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators Inflamm* 2010: 2010.
69. **Mooradian AD, Haas MJ, Wehmeier KR, and Wong NC.** Obesity-related changes in high-density lipoprotein metabolism. *Obesity (Silver Spring)* 16: 1152-1160, 2008.
70. **Muller MJ, Lagerpusch M, Enderle J, Schautz B, Heller M, and Bosy-Westphal A.** Beyond the body mass index: tracking body composition in the pathogenesis of obesity and the metabolic syndrome. *Obes Rev* 13 Suppl 2: 6-13, 2012.
71. **Nagel JM, Tietz AB, Goke B, and Parhofer KG.** The effect of telmisartan on glucose and lipid metabolism in nondiabetic, insulin-resistant subjects. *Metabolism* 55: 1149-1154, 2006.
72. **Nixon RM, Muller E, Lowy A, and Falvey H.** Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int J Clin Pract* 63: 766-775, 2009.
73. **Nolan CJ, Damm P, and Prentki M.** Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet* 378: 169-181, 2011.
74. **Ono Y, Nakaya Y, Bando S, Soeki T, Ito S, and Sata M.** Telmisartan decreases plasma levels of asymmetrical dimethyl-L-arginine and improves lipid and glucose metabolism and vascular function. *Int Heart J* 50: 73-83, 2009.
75. **Parhofer KG, Richter WO, and Schwandt P.** Apolipoprotein E phenotype frequency in type II diabetic patients with different forms of hyperlipoproteinemia. *Horm Metab Res* 22: 589-594, 1990.
76. **Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, and Arner P.** [Effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes]. *Ugeskr Laeger* 163: 5519-5524, 2001.
77. **Pillon NJ, Bilan PJ, Fink LN, and Klip A.** Cross-talk between skeletal muscle and immune cells: muscle-derived mediators and metabolic implications. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 304: E453-465, 2013.
78. **Piya MK, McTernan PG, and Kumar S.** Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin. *J Endocrinol* 216: T1-T15, 2013.

79. **Reaven GM.** Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 75: 473-486, 1995.
80. **Rios-Vazquez R, Marzoo-Rivas R, Gil-Ortega I, and Kaski JC.** Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists for management and prevention of vascular disease in patients with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs* 6: 231-242, 2006.
81. **Roberts AW, Thomas A, Rees A, and Evans M.** Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists in atherosclerosis: current evidence and future directions. *Curr Opin Lipidol* 14: 567-573, 2003.
82. **Salihu HM, Bonnema SM, and Alio AP.** Obesity: What is an elderly population growing into? *Maturitas* 63: 7-12, 2009.
83. **Samuel VT, Petersen KF, and Shulman GI.** Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet* 375: 2267-2277, 2010.
84. **Santos MJ, and Fonseca JE.** Metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis - the role of adipokines in health and in systemic inflammatory rheumatic diseases. *Acta Reumatol Port* 34: 590-598, 2009.
85. **Schupp M, Clemenz M, Gineste R, Witt H, Janke J, Helleboid S, Hennuyer N, Ruiz P, Unger T, Staels B, and Kintscher U.** Molecular characterization of new selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulators with angiotensin receptor blocking activity. *Diabetes* 54: 3442-3452, 2005.
86. **Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, and Kintscher U.** Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation* 109: 2054-2057, 2004.
87. **Seino S, Shibasaki T, and Minami K.** Pancreatic beta-cell signaling: toward better understanding of diabetes and its treatment. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 86: 563-577, 2010.
88. **Shah A, Mehta N, and Reilly MP.** Adipose inflammation, insulin resistance, and cardiovascular disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 32: 638-644, 2008.
89. **Stofkova A.** Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity. *Endocr Regul* 43: 157-168, 2009.
90. **Stumvoll M.** Typ-2-Diabetes Update 2011. *Der Diabetologe* Volume 07, Nummer 03, 2011: 179-193, DOI: 101007/s111428-101011-101068-101001, 2011.
91. **Stumvoll M, Goldstein BJ, and van Haeften TW.** Type 2 diabetes: pathogenesis and treatment. *Lancet* 371: 2153-2156, 2008.
92. **Stumvoll M, Goldstein BJ, and van Haeften TW.** Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 365: 1333-1346, 2005.
93. **Tagami T, Yamamoto H, Moriyama K, Sawai K, Usui T, Shimatsu A, and Naruse M.** A selective peroxisome proliferator-activated receptor-gamma modulator, telmisartan, binds to the receptor in a different fashion from thiazolidinediones. *Endocrinology* 150: 862-870, 2009.
94. **Takano H, and Komuro I.** Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and cardiovascular diseases. *Circ J* 73: 214-220, 2009.
95. **Tilg H, and Moschen AR.** Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med* 14: 222-231, 2008.
96. **Timar O, Sestier F, and Levy E.** Metabolic syndrome X: a review. *Can J Cardiol* 16: 779-789, 2000.
97. **Timmermans PB.** Angiotensin II receptor antagonists: an emerging new class of cardiovascular therapeutics. *Hypertens Res* 22: 147-153, 1999.
98. **Tooke JE, and Hannemann MM.** Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 247: 425-431, 2000.
99. **Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, Syed T, Ghanim H, Aljada A, and Dandona P.** Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes* 52: 2882-2887, 2003.
100. **Unger T, Jakobsen A, Heroys J, Ralph A, Rees T, and Shaw M.** Targeting cardiovascular protection: the concept of dual renin-angiotensin system control. *Medscape J Med* 10 Suppl: S4, 2008.

101. **Villacorta L, Schopfer FJ, Zhang J, Freeman BA, and Chen YE.** PPARgamma and its ligands: therapeutic implications in cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond)* 116: 205-218, 2009.
102. **Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C, Cornoldi A, Tulli A, Fini M, Volterrani M, and Rosano GM.** Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 4: 6, 2005.
103. **Volpe M.** Preventing cardiovascular events with angiotensin II receptor blockers: a closer look at telmisartan and valsartan. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 10: 1061-1072, 2012.
104. **Wang Z, and Thurmond DC.** Mechanisms of biphasic insulin-granule exocytosis - roles of the cytoskeleton, small GTPases and SNARE proteins. *J Cell Sci* 122: 893-903, 2009.
105. **Weiss R, and Kaufman FR.** Metabolic complications of childhood obesity: identifying and mitigating the risk. *Diabetes Care* 31 Suppl 2: S310-316, 2008.
106. **Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, and King H.** Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27: 1047-1053, 2004.
107. **Ye J.** Regulation of PPARgamma function by TNF-alpha. *Biochem Biophys Res Commun* 374: 405-408, 2008.
108. **Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, and Dagenais G.** Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 342: 145-153, 2000.
109. **Zhang J, Holt RI, Wild SH, Poole RB, Holt H, and Byrne CD.** Plasma adiponectin concentrations are independently predicted by fat insulin sensitivity in women and by muscle insulin sensitivity in men. *Diabetes Care* 28: 755-756, 2005.
110. **Ziemke F, and Mantzoros CS.** Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr* 91: 258S-261S, 2010.

7. Abkürzungsverzeichnis

4-AAP	4-Aminoantipyrin
4-CP	4-Chlorphenol
Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzym
ADA	American Diabetes Association
ADP	Adenosindiphosphat
AHA	American Heart Association
ARAS	Angiotensin-Renin-Aldosteron-System
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	area under the curve
BMI	Body Mass Index
CRP	C-reactive Protein
DAP	Dihydroxiazetonphosphat
DNA	Desoxiribonukleinacid
E	Extinktion
EGIR	European Group for the study of Insulin Resistance
ELIZA	enzyme-linked immunoasorbent assay
FMD	flow mediated dilatation
GIP	Glucose-dependent Insulinotrophic Peptide
GK	Glycerinkinase
GLM	general linear model
GLP-1	Glucagon-Like-Peptide-1
GLUT	Glukosetransporter
GPO	Glycerin-3-Phosphatoxidase
H₂O₂	Wasserstoffperoxid
HDL	High Density Lipoprotein
iAUC	incremental area under the curve
IDF	International Diabetes Federation
IL-6	Interleukin-6
Konz.	Konzentration
LDL	Low Densitiy Lipoprotein
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein 1
MIP-α	Macrophage Inflammatory Protein-α

NCEP ATP III	National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III
NHLBI	National Heart Lung and Blood Institute und die der
NO	Stickstoffmonoxid
PAI-1	Plasmonogen-Activator-Inhibitor-1
PPAR-y	Peroxisome Proliferator Activator Inhibitor
PWV	pulse wave velocity
RBP-4	Retinol-Binding-Protein
RNA	Ribonulkeinacid
ROS	Reactive Oxygen Species
SAA	Serum-Amyloid-A
Tab.	Tabelle
TG	Triglyceride
TNF-α	Tumor Necrose Factor-α
TNHNES	Third National Health and Nutrition Examination Survey
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
WHO	World Health Organisation
WHR	Waist to Hip Ratio

8. Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Burkhard Göke danken, unter dessen Leitung ich diese Arbeit an der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums München - Campus Großhadern - durchführen konnte.

Ein ganz besonderer Dank richtet sich an Herrn Prof. Dr. med. Klaus Parhofer zum einen für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes in den Laborräumen der Arbeitsgruppe „Stoffwechsel“ der Medizinischen Klinik II der Ludwig-Maximilian-Universität, zum anderen aber auch vor allem für die außerordentlich gute Betreuung, die stetige Unterstützung und kontinuierliche Förderung, sowie für die dauerhafte Diskussionsbereitschaft während dem Erstellen dieser Promotionsarbeit.

Zudem danke ich Herrn PD Dr. med. Michael Lehrke und Frau Inge Biller-Friedmann für die anfängliche Einarbeitung in die laborchemischen Messmethoden.

Außerdem danke ich den Mitarbeiterinnen des Labors der Arbeitsgruppe „Stoffwechsel“ für das Durchführen zahlreicher Messungen der Fettstoffwechselparameter. Hierbei möchte ich mich vor allem bei Frau Kerstin Henze für Ihre Hilfsbereitschaft und die stetige gute und zuverlässige Zusammenarbeit bedanken.

Weiterhin richtet sich ein besonderer Dank an alle Mitarbeiterinnen der Ambulanz/ Poliklinik der Medizinischen Klinik II in Großhadern für Ihre Hilfsbereitschaft und freundliche Unterstützung.

Ich möchte mich v.a. auch bei Fr. Dr. Renée Stark vom Helmholtz Zentrum in München für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung, sowie bei der kompletten Partnerarbeitsgruppe des Center for Cardiovascular Research der Charité in Berlin für die stetige und zuverlässige Zusammenarbeit bei der Studiendurchführung, bedanken.

Ich möchte mich ferner bei der kardiologischen Abteilung der Klinikums Großhadern für die Durchführung der zahlreichen Ergometrien, sowie bei der Abteilung der klinischen Chemie am Klinikum Großhadern für die Messung der Routinelaborparameter bedanken.

Außerdem bedanke ich mich bei unserer leitenden Diätassistentin am Klinikum Großhadern Frau Edeltraud Hund-Wissner, sowie bei unserer stellvertretenden

Diätassistentin Frau Dorothea Nißle für die flexible und zuverlässige Zubereitung der Fettbelastungstrunks.

Letztendlich möchte ich mich bei allen Probanden und Studieninteressenten, die an dieser Studie teilgenommen haben, für Ihre Bereitwilligkeit und Ihr Durchhaltevermögen bedanken.